

Année 1963

189...

T H E S E  
pour le  
D O C T O R A T E N M E D E C I N E  
(Diplôme D'Etat)

par

MADAME Liliane COUPIER  
née le 12 Septembre 1936 à Saint-Raphaël (Var)  
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le ..... 1963

A PROPOS DE L'EMPLOI EN INTRAVEINOTHERAPIE  
D'UNE NOUVELLE EMULSION LIPIDIQUE " LIPIPHYSAN "

Président : Monsieur le Professeur BAUMANN

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.  
174, Bd St-Germain  
PARIS 6ème



Année 1963

N° .....

T H E S E  
pour le  
D O C T O R A T    E N    M E D E C I N E  
(Diplôme D'Etat)

par

MADAME Liliane COUPIER

née le 12 Septembre 1936 à Saint-Raphaël (Var)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le ..... 1963

A PROPOS DE L'EMPLOI EN INTRAVEINOTHERAPIE  
D'UNE NOUVELLE EMULSION LIPIDIQUE " LIPIPHYSAN "

Président : Monsieur le Professeur BAUMANN

LES EDITIONS DE L'U.E.M.P.  
174, Bd St-Germain  
PARIS 6ème



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40152014\\_0017](https://archive.org/details/IA40152014_0017)

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T), Aubin (A), Bénard (H), Bulliard (H), Cadenat (F.), Chabrol (E), Champy (C.) Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN .....Léon BINET  
Membre de l'institut

1er ASSESSEUR ..... ( Jean VERNE  
2ème ASSESSEUR ..... ( Gaston CORDIER

## 1. - PROFESSEURS

## 1°) - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

## a) - Professeurs titulaires :

|                                                                 | MM.               |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie .....                                                  | DELMAS (A.)       |
| Anatomie pathologique .....                                     | DEJARUE (J.)      |
| Anesthésiologie .....                                           | BAUMANN (J.)      |
| Biochimie médicale .....                                        | JAYLE (M.F.)      |
|                                                                 | SCHAPIRA (G.)     |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports .....   | CHAILLEY-BERT(P.) |
| Biologie médicale.....                                          | FAUVERT (R.)      |
| Cancérologie médicale et sociale .....                          | BERNARD (J.)      |
| Embryologie .....                                               | GIROUD ( A.)      |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie ( Lariboisière ) ... | N...              |
| Histologie .....                                                | VERNE (J.)        |
| Hygiène et médecine préventive .....                            | JOANNON (P.)      |
| Médecine du Travail .....                                       | DESOILLE (H.)     |
| Médecine légale .....                                           | PIEDELIEVRE (R.)  |
| Microbiologie ( Bactériologie et virologie ) .....              | FASQUELLE (R.)    |
| Parasitologie .....                                             | GALLIARD (H.)     |
| Pathologie chirurgicale .....                                   | HUGUIER (J.)      |
| Pathologie exotique .....                                       | LAVIER (G.)       |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                      | MERKLEN (F.-P.)   |
| Pathologie médicale .....                                       | MILLIEZ (P.)      |
| Pathologie respiratoire .....                                   | TURIAF (J.)       |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                     | BOUDIN (G.)       |
| Pharmacologie .....                                             | CHEYMOL (J.)      |
| Physiologie .....                                               | BINET (L.)        |
|                                                                 | BARGETON (D.)     |
| Physiologie et pathologie obstétricale.....                     | LEPAGE (F.)       |
| Physique médicale .....                                         | DOGNON (A.)       |
|                                                                 | DJOURNO (A.)      |
| Radiologie médicale .....                                       | DESGREZ (H.)      |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .....         | N...              |
| Thérapeutique .....                                             | CONTE (M.)        |



b) - Professeurs à titre personnel :

|                                     |                  |
|-------------------------------------|------------------|
| Biochimie médicale .....            | DESGREZ ( P.)    |
| Biologie médicale .....             | OLONOVSKI (J.)   |
| Embryologie .....                   | BOURLIERE (F.)   |
| Hygiène et médecine préventive..... | TUCHMANN (H.)    |
| Parasitologie .....                 | DEPARIS (M.)     |
| Pathologie chirurgicale .....       | BRUMPT (L.-C)    |
| Pharmacologie .....                 | LAURENCE (G.)    |
| Physiologie .....                   | LEVY (Mlle J.)   |
| Physique médicale .....             | PARROT (J.)      |
|                                     | KELLERSHOHN (L.) |

2°) - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) - Professeurs titulaires :

MM.

|                                                                 |                           |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Clinique carcinologique chirurgicale ( Necker ) .....           | REDON (H.)                |
| Clinique cardiologique ( Broussais ) .....                      | MOUQUIN (M.)              |
| ( Beaujon .....                                                 | LORTAT-JACOB (J-L)        |
| ( Cochin .....                                                  | LEGER (L.)                |
| ( Hôtel-Dieu .....                                              | PATEL (J.)                |
| Cliniques chirurgicales ..( Pitié .....                         | CORDIER (G.)              |
| ( Saint-Antoine .....                                           | GOSSET (J.)               |
| ( Salpêtrière .....                                             | SICARD (A.)               |
| ( Tenon .....                                                   | OLIVIER (Cl.)             |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique ( Enfants       |                           |
| Malades).....                                                   | FEVRE (M.)                |
| Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice ( Cochin )... | MERLE D'AUBIGNE(R.)       |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ( Broussais ).....      | GAUDART D'ALLAINES (F.de) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) .....         | MATHEY (J)                |
| Clinique endocrinologique ( Pitié ) .....                       | DECOURT (J.)              |
| Clinique de Génétique médicale ( Enfants-Malades ) .....        | LAMY (M.)                 |
| Clinique gynécologique ( Broca ) .....                          | FUNCK-BRENTANO (P.)       |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) .... | DEGOS (R.)                |
| Clinique des maladies des Enfants ( Enfants-Malades ) .....     | CATHALA (J.)              |
| Clinique des maladies infectieuses ( Claude-Bernard ) .....     | MOLLARET (P.)             |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ( St-Anne).... | DELAY (J.)                |
| Clinique des maladies métaboliques ( Necker ) .....             | HAMBURGER (J.)            |
| Clinique des maladies du sang ( Broussais ) .....               | MARCHAL (G.)              |
| Clinique des maladies du système nerveux ( Salpêtrière ) .....  | CASTAIGNE (P.)            |
| ( Boucicaut .....                                               | LENEGRE (J.)              |
| ( Broussais .....                                               | SOULIE (P.)               |
| ( Cochin .....                                                  | JUSTIN-BESANÇON ( L.)     |
| Cliniques médicales .....                                       |                           |
| ( Cochin .....                                                  | BROUET (G.)               |
| ( Hôtel Dieu .....                                              | BARIETY ( M.)             |
| ( Lariboisière .....                                            | SEZE (S. de )             |
| ( Pitié .....                                                   | DREYFUS (G.)              |
| ( Saint-Antoine .....                                           | KOURILSKY (R.)            |
| Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie    |                           |
| ( Bichat ).....                                                 | DEBRAY (C.)               |
| Clinique médicale propédeutique ( Broussais ) .....             | GENNES ( L. de )          |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la  |                           |
| nutrition ( Hôtel-Dieu ) .....                                  | DEROT (M.)                |
| Clinique de neuro-chirurgie ( Pitié ) .....                     | DAVID (M.)                |
| Clinique neurologique ( Salpêtrière ) .....                     | GARCIN ( R.)              |



|                                                                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
| Cliniques obstétricales ... ( Baudelocque .....                 | LACOMME (M.)    |
| ( Foch ( Suresnes ) .....                                       | MERGER (R.)     |
| Clinique obstétricale et gynécologique ( Port-Royal ) .....     | VARANGOT ( J.)  |
| Clinique ophtalmologique ( Hôtel-Dieu ) .....                   | RENARD (G.)     |
| Clinique oto-rhino-laryngologique ( Lariboisière ) .....        | AUBRY (M.)      |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture ( St-Vincent-de-Paul ) | LELONG (M.)     |
| Clinique de pédiatrie sociale ( Enfants-Malades ) .....         | MARIE (J.)      |
| Clinique de pneumo-phtisiologie ( Laennec ) .....               | BERNARD ( E.)   |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière ).....     | MICHAUX (L.)    |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale ( Cochin ) .....   | COSTE ( F.)     |
| Clinique stomatologique ( Pitié ) .....                         | DECHAUME (M.)   |
| Clinique thérapeutique chirurgicale ( Vaugirard ) .....         | ROUX (M.)       |
| Clinique thérapeutique médicale ( Saint-Antoine ) .....         | LEMAIRE (A.)    |
| Clinique toxicologique .....                                    | GAULTIER (M.)   |
| Clinique traumatologique .....                                  | PADOVANI (P.)   |
| Séméiologie médicale .....                                      | DOMART (A.)     |
| Séméiologie et clinique chirurgicales .....                     | POILLEUX (F.)   |
| Clinique urologique ( Necker ) .....                            | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance ( Trousseau ).....   | TURPIN (R.)     |

b ) - Professeurs à titre personnel :

|                |                |
|----------------|----------------|
| Médecine ..... | BOUR (H.)      |
|                | LHERMITTE (F.) |
|                | PEQUIGNOT (H.) |

11. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES  
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

|                       | MM.              |                           | MM.                 |
|-----------------------|------------------|---------------------------|---------------------|
| Anatomie .....        | CABROL (C.)      | Biochimie médicale .....  | BAULIEU Et. m. conf |
|                       | COUINAUD (C.)    |                           | BOURILLON (R.)      |
|                       | GILLOT (C.)      |                           | CARTIER (P.)        |
|                       | OLIVIER (G.)     |                           | DREYFUS (J.Cl.)     |
|                       | GAUTHIER-VILLARS |                           | GONNARD (P.)        |
| (Melle P.) pr. s. ch. | ABELANET (R.)    |                           | KRUH (J.)           |
|                       | BUSSER (F.)      |                           | JEROME (H.)         |
| Anatomie              | CHOMETTE (G.)    | Biologie appliquée à      |                     |
| pathologique .....    | GOUYGOU (Ch.)    | L'Education Physique et   | PIAS (F.)           |
|                       | m. conf.         | aux Sports .....          |                     |
|                       | NEZELOFF (Ch.)   |                           | BOIRON (M.)         |
|                       | ORCEL (L.)       |                           | DENOIX (P.)         |
|                       | PAILLAS (J.)     | Carcinologie .....        | MATHE (G.)          |
|                       |                  |                           | SELIGMANN (M.)      |
| Anesthésiologie ..    | KERN (E.)        |                           | CIVATTE (J.)        |
|                       | VOURC'H (G.)     | Dermato-Syphiligraphie .. | DUPERRAT ( B.)      |
|                       | BARBIER (P.)     |                           |                     |
| Bactériologie ....    | CHRISTOL (D.)    | Electro-Radiologie .....  | LEDoux-LEBARD(G)    |
|                       | LE MINOR (L.)    |                           | BESSIS (M.)         |
|                       | TOURNIER (P.)    | Hématologie .....         | BILSKI-PASQUIER(G)  |
|                       |                  |                           | DAUSSET (J.)        |
|                       |                  |                           | DUHAMEL (G.)        |



|                                    |                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | COUJARD (R.)<br>pr. s. ch.                                                                                                                                                     |                                              | GARNIER (H.)<br>GAUDART-D'ALLAINES<br>(Cl. de )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Histologie .....                   | MAROIS (M.)<br>RACADOT ( J.)                                                                                                                                                   | Pathologie chirurgi-<br>cale ( suite ) ..... | GERMAIN (A.)<br>LATASTE (J.)<br>LEVEQUE (B.)<br>LOYGUE (J.)<br>MERCADIER (M.)<br>NATALI (J.)<br>PELLERIN (D.)<br>PERROTIN (J.)<br>ROBERT (H.)<br>THOMERET (G.)                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Hydrologie .....                   | BESANÇON ( F. )<br>CORNET (A.)<br><br>BOYER (J.) pr.<br>s. ch.                                                                                                                 |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hygiène .....                      | BLANCHER (G.)<br>CORRE-HURST(MmeL.)<br>SAPIN-JALOUSTRE(H)                                                                                                                      |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Maladies infectieuses.             | EASTIN (R.)<br>DUPONT (V.)                                                                                                                                                     | Pathologie exotique...                       | SCHNEIDER (J.)<br><br>BENHAMOU (J.P.)<br>BERTHAUX (P.)<br>BOIVIN (P.)<br>CROSNIER (J.)<br>HARTMANN (L.)<br>LOEPER (J.)<br>MAURICE (J.)<br>MIKOL (Cl.)<br>RICHEL (G.)                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                    | DEROBERT (L.)<br>pr. s. ch.                                                                                                                                                    |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Médecine légale .....              | FOURNIER (E.)<br>GUENIOT (M.)<br>HADENGUE (A.)                                                                                                                                 | Pathologie expérimen-<br>tale .....          | LOEPER (J.)<br>MAURICE (J.)<br>MIKOL (Cl.)<br>RICHEL (G.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Médecine du travail ..             | ALBAHARY (C.)                                                                                                                                                                  |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Neuro-chirurgie .....              | PERTUISET (B.)<br><br>GRANJON (A.)<br>HERVET (E.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEVY (J.)<br>MORIN (P.)<br>MUSSET (R.)<br>ROBEY (M.)<br>SENEZE (J.)<br>SUREAU (C.)<br>THOYER-ROZAT (J.) |                                              | AUSSANNAIRE (M.)<br>BOUVIER (J.)<br>BOUVRAIN (Y.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISAUD (H.)<br>BROCARD (H.)<br>BUGE (A.)<br>CATINAT (J.)<br>CHRETIEN (J.)<br>COBLENTZ (B.)<br>CONTAMIN (F.)<br>COURY (C.)<br>ETIENNE (J.P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.)<br>HIMBERT (J.)<br>HOUSSET ( E.)<br>LAROCHÉ (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>MACREZ (C.)<br>MORÉAU (L.)<br>NICK (J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.) |
|                                    | BREGEAT (P.)                                                                                                                                                                   |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ophthalmologie .....               | DUBOIS (A.)<br>SARAUX (H.)                                                                                                                                                     | Pathologie médicale ...                      | ETIENNE (J.P.)<br>FREZAL (J.)<br>FRITEL (D.)<br>HENNEQUET (A.)<br>HIMBERT (J.)<br>HOUSSET ( E.)<br>LAROCHÉ (Cl.)<br>LESOBRE (R.)<br>MACREZ (C.)<br>MORÉAU (L.)<br>NICK (J.)<br>ROYER (P.)<br>TOURNEUR (R.)<br>WOLFROMM (R.)                                                                                                                                                                                                     |
|                                    | JUDET (R.)<br>MEARY (R.)                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Orthopédie .....                   | POSTEL (M.)<br>RAMADIER (J.)                                                                                                                                                   |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | DEBAIN (J.)<br>FIALOUX (P.)                                                                                                                                                    |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Oto-rhino-Laryngologie             |                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | GOLVAN (Y.)<br>LAPIERRE (J.)                                                                                                                                                   |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Parasitologie .....                |                                                                                                                                                                                |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | BARCAT (J.)<br>BINET J-P.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>CERBONNET (G.)<br>CHATELIN (C.-L.)<br>DUBOST (Cl.)<br>DUBOST (Ch.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GARBY (M.)                 |                                              | JOSEPH (R.)<br>LAFOURCADE (J.)<br>LEPERCQ (G.)<br>MANDE (R.)<br>MOZZICONACCI (P.)<br>POLCNOVSKI (C.)<br>ROSSIER (A.)<br>VIALATTE (J.)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pathologie chirurgi-<br>cale ..... |                                                                                                                                                                                | Pédiatrie-Puériculture                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                         | MM.                                                                                                                           |                          | MM.                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacologie .....     | BOISSIER (J.)<br>LECHAT (P.)<br>BARRES (G.)<br>DEJOURS (P.)<br>DURAND (J.)                                                    | Psychiatrie .....        | PICHOT (P.)<br>DENIKER (P.)<br>DUCHE (D.)<br>FLAVIGNY (H.)<br>LAPRESLE (J.)                                   |
| Physiologie .....       | GIRARD m. conf.<br>HUGELIN (A.)<br>SCHERRER (J.)<br>CHANTEUR (J.)<br>GOUGEROT (L.)                                            | Psychiatrie infantile .. |                                                                                                               |
|                         |                                                                                                                               | Rhumatologie .....       | DELBARRE (F.)<br>CERNEA (P.)                                                                                  |
| Physique médicale ..... | m. conf. pr. s.<br>ch.<br>GREMY (F.)m.conf.<br>MILHAUD (G.)<br>PELLIERIN (P.)<br>ROUCAYROL (J-C1)<br>TUBIANA (M.)<br>m. conf. | Stomatologie .....       | CHAPUT (Mme A.)<br>m. c. agr.<br>GRELLET (M.)<br>CHASSAGNE (P.)<br>LAMOTTE (M.)<br>MARCHE (J.)<br>AUVERT (J.) |
|                         |                                                                                                                               | Thérapeutique .....      | MOULONGUET (A.)<br>QUENU (L.)                                                                                 |
| Pneumo ptisiologie .... | KREIS ( B.)<br>MEYER (A.)<br>RENAULT (P.)                                                                                     | Urologie .....           |                                                                                                               |

III - PROFESSEURS DANS CHAIRE ET AGREGES  
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE  
à titre permanent

|                          | MM.                                            |                                                 | MM.                           |
|--------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
| Anatomie .....           | DEBEYRE (J.)<br>ABOULKER (P.)                  | Clinique ophtalmologique ..                     | DESVIGNES (P.)<br>OFFRET (G.) |
| Clinique chirurgicale..  | AMELINE (A.)<br>VERNE (J.M.)                   | Clinique oto-rhino-laryn-<br>gologique .....    | MADURO (R.)                   |
| Clinique médicale .....  | PERRAULT (M.)<br>RAMBERT (P.)<br>THIEFFRY (S.) | Clinique pédiatrique et pué-<br>riculture ..... | LAPLANE (R.)                  |
| Clinique obstétricale .. | GRASSET (J.)<br>MAYER (M.)                     | Clinique psychiatrique ...                      | BARUK (H.)                    |
|                          |                                                | Clinique urologique .....                       | KUSS (R.)                     |

IV. - PROFESSEURS DETACHES  
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

|                                                                  |                                 |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Bactériologie .....                                              | HAUDUROY (P.) Pr. s.<br>ch.     |
| Pathologie chirurgicale .....                                    | HUDLER (J.) Pr. s. ch.          |
| V. - <u>CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE</u> | : BOLTANSKI (E.)<br>LAUNAY (C.) |

|                                                                                                      |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Secrétaire général de la Faculté .....                                                               | M. LENA (J.)                                                                        |
| Secrétaire principal .....                                                                           | Mlle CHAINTREUIL (G.)                                                               |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque - Conservateur du Mu-<br>sée d'Histoire de la Médecine ..... | M. le Docteur HAHN (A.)                                                             |
| Conservateur .....                                                                                   | Melle DUMAITRE (P.)                                                                 |
| Bibliothécaires .....                                                                                | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.) |



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

qu'elle trouve ici un témoignage de ma  
reconnaissance.

A MON MARI

avec ma plus profonde affection.

A TOUS LES MIENS.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMANN

qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,  
qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.



A MONSIEUR LE DOCTEUR HUGUENARD

qui a inspiré ce travail et en a aidé la  
réalisation avec l'expression de ma gra-  
titude pour son accueil et ses conseils  
de tous les jours.



A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur SENEQUE

Monsieur le Professeur de GAUDART D'ALLAINS

Monsieur le Professeur MARCHAL

Monsieur le Professeur POILLEUX

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Docteur MOREL FATIO

Monsieur le Professeur BILSKI - PASQUIER



A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS CE TRAVAIL

Messieurs les Docteurs MELON

FERLY

ARTUS

Qu'ils reçoivent ici tous mes remerciements  
pour leur grande amabilité.



Mes vifs remerciements aux Laboratoires de l'équilibre biologique, pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans la réalisation de ce travail.



1° PARTIE THEORIQUE



## HISTORIQUE

Les premiers essais d'injection intraveineuse de solutions lipidiques furent sans doute réalisés par un certain COURTEN qui, en 1979, injecta dans la veine crurale d'un chien, de l'huile d'olive chaude et réalisa de la sorte une embolie graisseuse expérimentale dont il décrivit tous les symptômes. Cette expérience montrait la grande toxicité des injections lipidiques et la nécessité d'obtenir des préparations suffisamment fines, non emboligènes.

En 1876, HODDER injecte par voie intraveineuse du lait de vache à des malades atteints de choléra et obtient quelques bons résultats.

En 1913, SCHOTT décrit les premiers essais d'une alimentation intraveineuse comprenant des émulsions lipidiques.

Mais, ce n'est qu'à partir de 1920 que les Japonais : YAMAKAWA, NOMURA, SATO, BABA, mettent au point une solution d'huile de foie de morue stabilisée avec de la lécithine activée et injectent ces solutions à des malades dans un but calorique ne rapportant à propos de ces essais que peu d'effets secondaires indésirables. HOLD, TIDWELL, SCOTT établirent ensuite la valeur nutritive d'une émulsion de lipides comprenant de l'huile d'olive et de lécithine d'oeuf, qu'ils administraient à des enfants dénutris. Mais, ces différents auteurs se heurtaient à des difficultés techniques pour l'obtention d'une solution stable qui soit bien tolérée.

Au cours de la deuxième guerre mondiale, les travaux s'accélérent et en 1943, les Américains mettaient au point une émulsion à base de graisses végétales; actuellement, le LIPOMUL en est une forme améliorée, mais outre le LIPOMUL, d'autres solutions fai-



## INTERET DES EMULSIONS LIPIDIQUES DANS

### L'ALIMENTATION PARENTERALE

L'alimentation parentérale exclusive ou complémentaire d'une alimentation entérale est particulièrement importante en chirurgie :

- a/ dans la période préopératoire, car certains états de dénutrition préalables diminuent les chances de succès de l'intervention.
- b/ dans la période post-opératoire où, après une intervention portant sur le tractus digestif en particulier, le malade doit être soumis à un jeûne total ou partiel pendant un certain temps.

La voie entérale est certes préférable car elle permet un apport calorique important, une répartition de l'eau et des électrolytes plus rationnelle, sollicite et met en jeu des phénomènes métaboliques physiologiques plus connus : cependant, elle doit être rejetée dans tous les cas de chirurgie digestive où elle expose à des distensions, voire même à des lachages de suture et dans tous les cas où la voie orale n'est plus praticable : traumatisés, comateux, malades neuro-chirurgicaux, soit d'une manière plus générale, chez tous les malades présentant des troubles de la déglutition, où l'alimentation par sonde gagnera à être complétée par une intraveinothérapie.

En résumé, on peut donc dire que les indications de l'alimentation intraveineuse sont les conséquences des impossibilités d'utilisation de la voie digestive, car si un jeûne partiel ou total n'a que peu d'importance chez un opéré en bon état général, bien



préparé, il n'en va pas de même chez le malade dénutri, opéré en urgence, mal préparé.

L'eau, les vitamines, les protéines, les hydrates de carbone représentaient jusqu'à présent les bases de l'alimentation parentérale, la ration calorique étant fournie par les protides et par les glucides; dans ces conditions, pour obtenir une ration calorique à peine satisfaisante (1600 cal.), il faudrait apporter au sujet une quantité de 6 à 8 litres d'eau, si l'on emploie des solutions glucidiques ou d'acides aminés isotoniques (5%). L'emploi de solutions hypertoniques permet certes de réduire le volume perfusé pour un même apport calorique, mais expose à des risques d'irritations endoveineuses, de thrombophlébites difficilement évitables. La solution intermédiaire, la plus utilisée, fait appel à des solutés à 10% (protéolysats + glucides), relativement peu irritants, mais n'apportant encore au maximum que 800 cal/litre (encore faut-il supposer que les protéines I V sont réellement utilisables dans un but énergétique; quant aux solutés alcoolisés, rien ne prouve que leurs calories soient vraiment utiles).

A supposer donc que l'organisme puisse les utiliser intégralement à des fins énergétiques, les lipides constituent une importante source de calories : nous savons en effet que la combustion d'un gramme de lipides libère neuf calories, alors que l'on obtient quatre calories par gramme de glucides ou d'acides aminés et sept calories par gramme d'alcool éthylique. Les lipides injectables peuvent donc fournir, sous un volume plus réduit, un nombre de calories plus important.

Les émulsions lipidiques n'ont pas, contrairement aux solutions glucidiques ou protidiques concentrées, d'effet veineux irritant.

De plus, ainsi que le rappelait MICHEL (1960), les lipides ne sont pas excrétés par le rein normalement; il n'y a donc pas de perte



COMPARAISON DU NOMBRE DE CALORIES RAPPORTE AU LITRE FOURNI PAR UN  
CERTAIN NOMBRE DE SOLUTIONS, EMPLOYEES EN REANIMATION (d'après  
DELIGNE)

| <u>Solution employée</u>                                                              | Calories au litre |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| - sang total citraté                                                                  | 216               |
| - plasma                                                                              | 200               |
| - glucose : à 5 %                                                                     | 200               |
| à 10 %                                                                                | 400               |
| à 15 %                                                                                | 600               |
| à 20 %                                                                                | 800               |
| à 30 %                                                                                | 1 200             |
| - solutions aqueuses d'hydrolysats, de<br>protéolysats ou mélanges d'acides aminés    | de 120 à 200      |
| - solutions glucosées à 5% de protéolysats<br>hydrolysats ou mélanges d'acides aminés | 320 à 360         |
| - mélange concentré d'acides aminés synthé-<br>tiques                                 | 320               |
| - Protéolysat de caséine à 10 %                                                       | 400               |
| - Protéolysat de caséine (3,3%) glucosé et<br>alcoolisé                               | 682               |
| - Protéolysat de caséine lévulosé et alcoo-<br>lisé.                                  | 907               |
| - Emulsions lipidiques du commerce                                                    | 1 100 à 2 000     |



urinaire comme il s'en produit avec les glucides ou les amino-acides. Bien tolérées, non gaspillées, les solutions lipidiques permettent de résoudre le problème d'un apport calorique suffisant sous un volume réduit. Enfin, l'apport lipidique aurait un effet d'épargne protidique.

Pour SHINGLETON (1956), cet effet permet de minimiser la négativité de l'équilibre azoté chez des malades soumis à un régime hypocalorique de façon prolongée. Cet effet a été de même constaté chez des sujets normaux mais non chez des sujets soumis à une intervention chirurgicale par VAN ITALLIE et MOORE.

HOLDEN et ABBOTT ont montré en 1957 que le déficit azoté post-opératoire peut être réduit, voire même supprimé, en augmentant l'apport calorique sous forme lipidique à condition d'y adjoindre une quantité suffisante de protéines assimilables, sous forme d'acides aminés.

Mais on est en droit de se demander si ces lipides administrés par voie intraveineuse sont utilisés par l'organisme et de quelle manière.

Nous possédons deux sortes de preuves de l'utilisation des solutions lipidiques administrées par voie intraveineuse :

a/ des preuves expérimentales :

Grâce à l'emploi d'isotopes radio-actifs, LERNER et GEYER (1948 1949) ont pu démontrer l'apparition chez des rats de  $C_{14}$  dans les phospholipides hépatiques et intestinaux, d'une part, et dans le gaz carbonique expiré, d'autre part, après injection intraveineuse de lipides marqués au  $C_{14}$ .



b/ des preuves cliniques :

- baisse du quotient respiratoire (GORDON ET LEVINE)
- augmentation de la consommation d'oxygène (SHAPIROFF)
- injections de lipides marqués, réalisés chez l'homme par SHAPIROFF et ses collaborateurs.

Des expériences, portant sur le rôle des différents organes dans le métabolisme des graisses, prouvèrent d'une manière générale que le foie est l'organe central du métabolisme des graisses. Il est capable de les oxyder, de les remanier, et joue un rôle de toute première importance, bien qu'il existe un cycle extra-hépatique, comprenant la rate, les reins, les cellules de Küpfer.

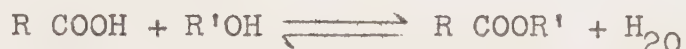
Ainsi, les lipides, administrés dans de bonnes conditions, par voie intraveineuse, sont-ils probablement métabolisés de la même manière que les chilomicrons des graisses administrés per os; il nous semble donc utile de rappeler ici le métabolisme des lipides.



## LE METABOLISME DES LIPIDES

Nous savons que les lipides constituent un ensemble hétérogène dont la propriété commune est l'insolubilité dans l'eau et la solubilité dans les solvants organiques.

Ce sont, en général, des esters résultant de l'action d'un alcool sur un acide gras.



Parmi l'ensemble des lipides, il faut distinguer :

- 1/ Les lipides simples ne comprenant dans leur formule que le carbone (C), l'hydrogène (H), l'oxygène (O)
- 2/ Les lipides complexes, tels que les lecithines qui comprennent en plus du phosphore (P) et de l'azote (N)

Les lipides libèrent des acides gras qui représentent le véritable substrat, tandis que les autres constituants, tels que le glycérol, les bases aminées, forment les maillons que lient les métabolismes protidique et glucidique au métabolisme lipidique.

### A/ Structure des acides gras :

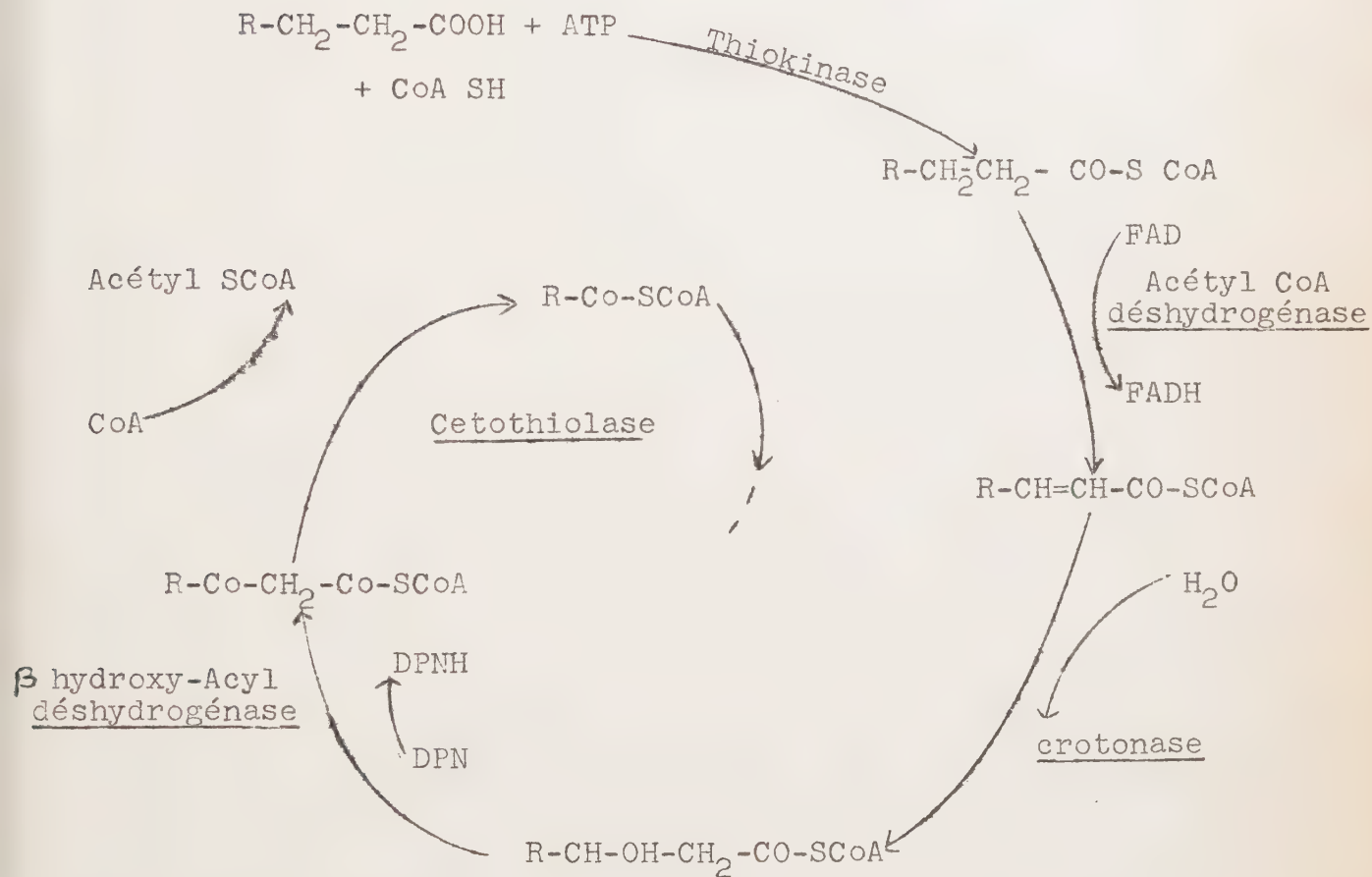
Ce sont des chaînes carbonées linéaires que l'on peut classer de la façon suivante :

- a) acides gras saturés : dont les plus répandus sont l'acide palmitique et l'acide stéarique.



HELICE DE LYNEN

Schéma d'un tour de spirale (schéma 1)

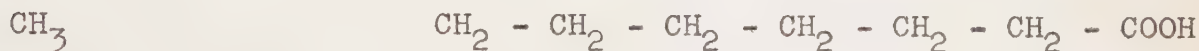




- b) acides gras non saturés : parmi lesquels se trouve l'acide oléique, le plus souvent associé à l'acide palmitique, sous forme d'acide palmitoléique.
- c) Les acides gras ramifiés ou cycliques

## B/ Métabolisme des acides gras saturés

Les acides gras saturés libèrent leurs molécules d'hydrogène, lors d'une série de réactions mettant en jeu la  $\beta$  oxydation, c'est à dire l'oxydation du carbone en "béta", par rapport au carboxyle.



### 1/ Mécanisme de la "béta oxydation"

Elle affecte aussi bien les acides gras saturés longs que les acides gras saturés courts.

Les acides gras ne peuvent être dégradés que s'ils sont liés à la coenzyme A par une liaison "thio-ester", formant une acylcoenzyme A qui va subir une double deshydrogénation. La formation de cette liaison "thio-ester", riche en énergie, nécessite l'intervention d'adénosine triphosphate (A.T.P.)

Au cours de la première réaction de deshydrogénation, l'ion hydrogène ( $\text{H}_2$ ) est capté par F A D qui donnera F A D  $\text{H}_2$  et, au cours de la seconde réaction, par D P N qui donnera D P N  $\text{H}_2$  (respectivement flavine adénine dinucléotide et diphosphonucléotide).

Par réaction, avec une autre coenzyme A (Co-A-SH), il se forme une acétyl coenzyme A et un acide gras raccourci de deux chaînes carbonées.



En résumé : l'action successive de cinq enzymes (Cf. schémas) libère un fragment en  $C_2$  (l'acétylcoenzyme A) de l'acyl coenzyme A qui voit ainsi sa chaîne carbonée amputée de deux carbones et ainsi de suite jusqu'au butyryl coenzyme A en  $C_4$  qui va lui-même se scinder en deux "acetyl coenzyme A".

La réaction ainsi déclenchée se poursuit jusqu'à complète dégradation de l'acide gras saturé. LYNEN a décrit et schématisé le cycle de réactions de la "bêta oxydation" par une figure, dite "Hélice de Lynen", dont chaque tour de spire représente la perte d'un acetyl coenzyme A et de 4 hydrogènes (Cf. schéma 2).

## 2/ Catabolisme de l'acetyl coenzyme A

a) Il peut tout d'abord subir une oxydation complète en gaz carbonique ( $CO_2$ ) et eau ( $H_2O$ ) dans le cycle de KREBS. Il existe là une voie d'entrée des acides gras centrée sur le cycle de l'acide citrique et qui réunit les métabolismes lipidiques et glucidiques.

b) Il participe à la synthèse des acides gras, selon les réactions décrites dans le schéma 4.

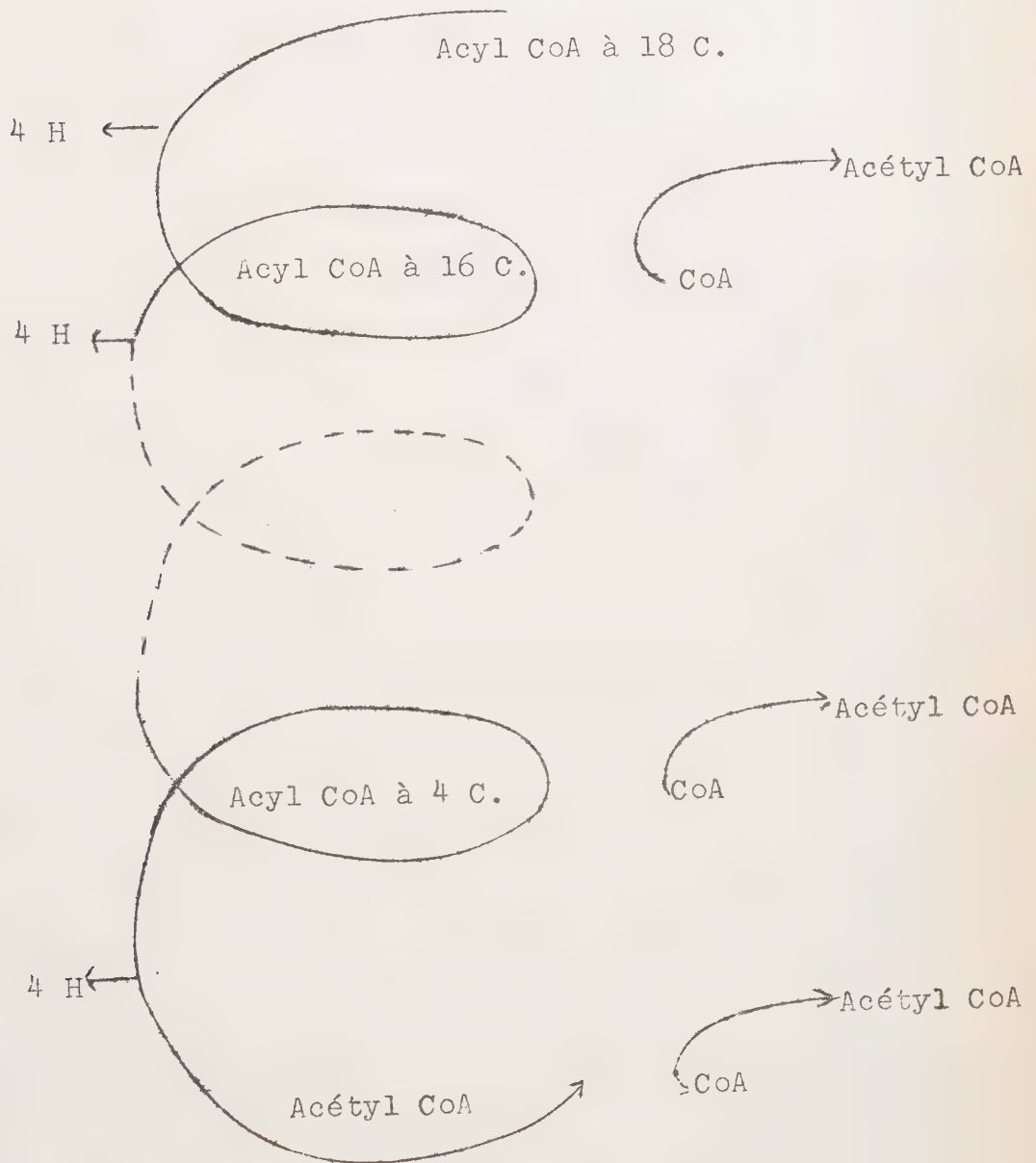
c) D'autre part, l'acetyl coenzyme peut s'orienter dans deux autres directions :

- soit par des réactions d'acétylation primordiales en pharmacologie
- soit vers la formation d'acide acéto-acétique.

Cette formation est sans doute en équilibre avec l'entrée des lipides dans le cycle de Krebs. Si le cycle de Krebs s'appauvrit par insuffisance d'apport ou d'utilisation des glucides, la production



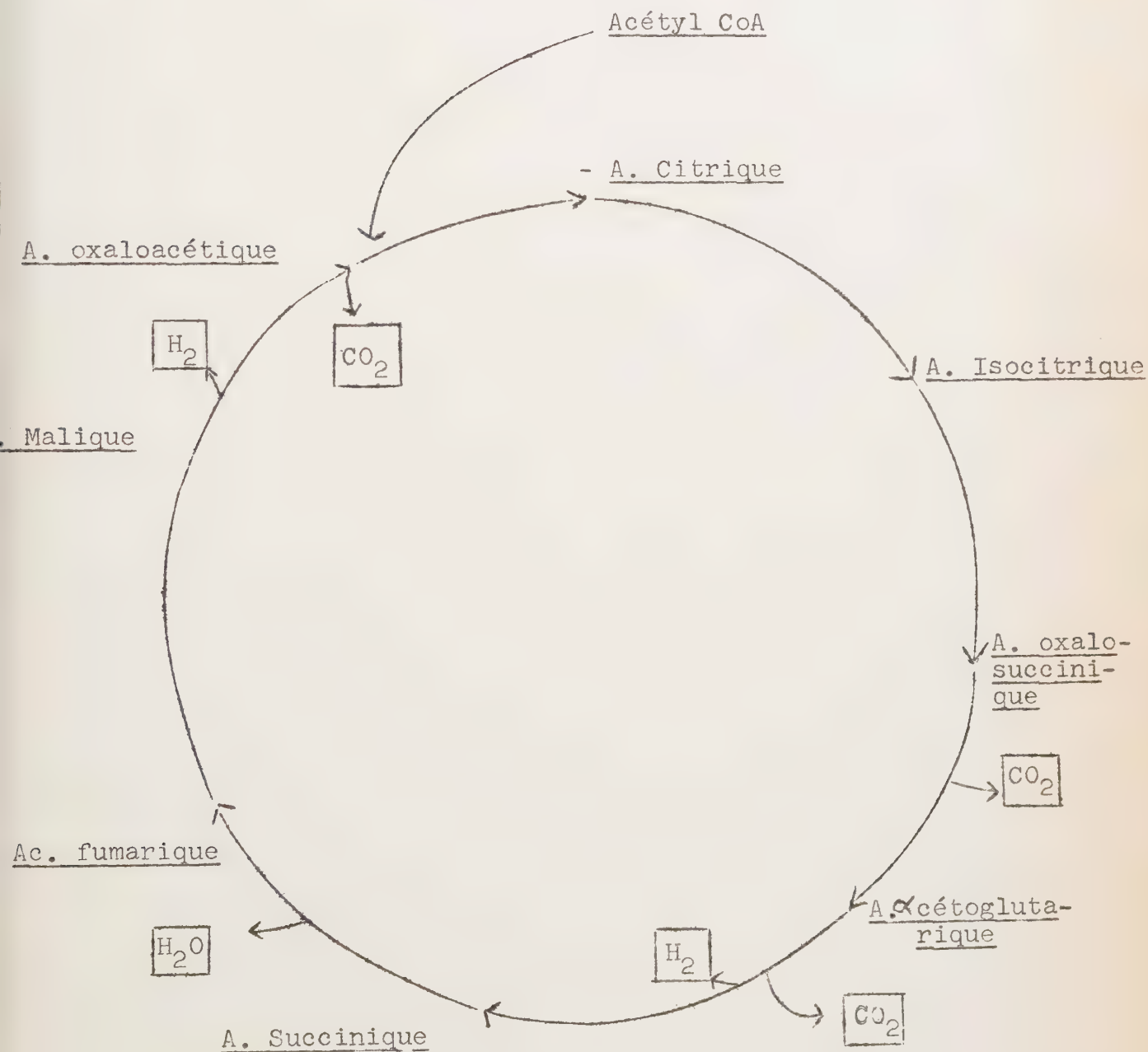
HELICE DE LYNEN - Schéma 2





LE CYCLE DE KREBS (entrée de Acetyl Co-A)

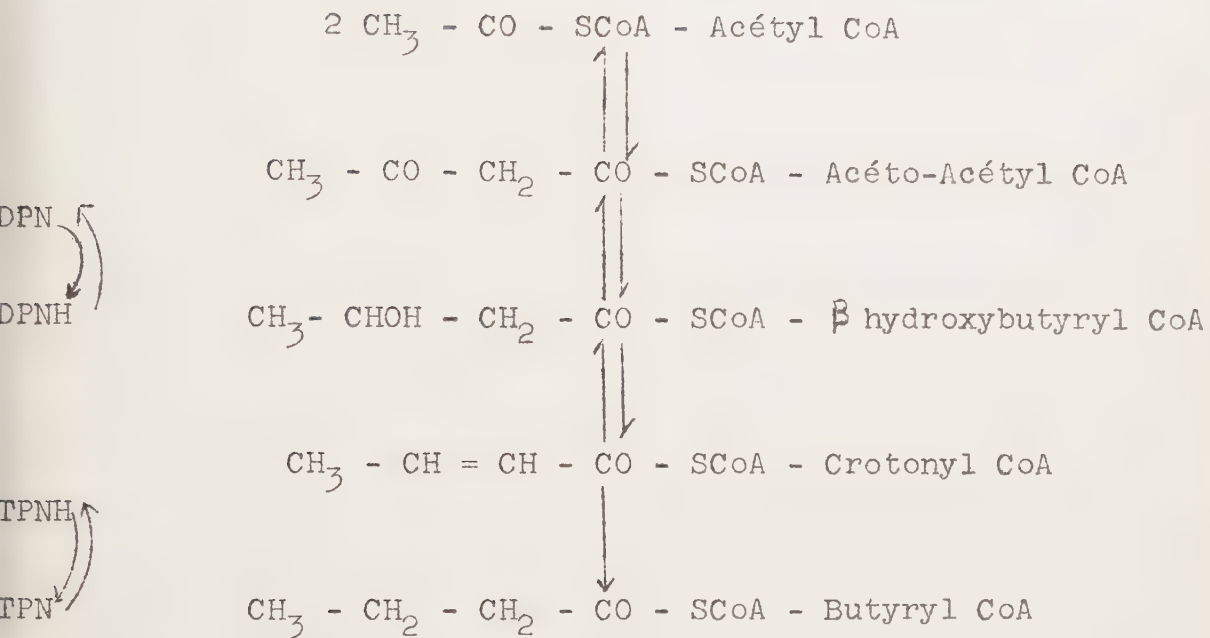
Schéma 3





LIPOGENESE (LANGDON 1960)

Schéma 4

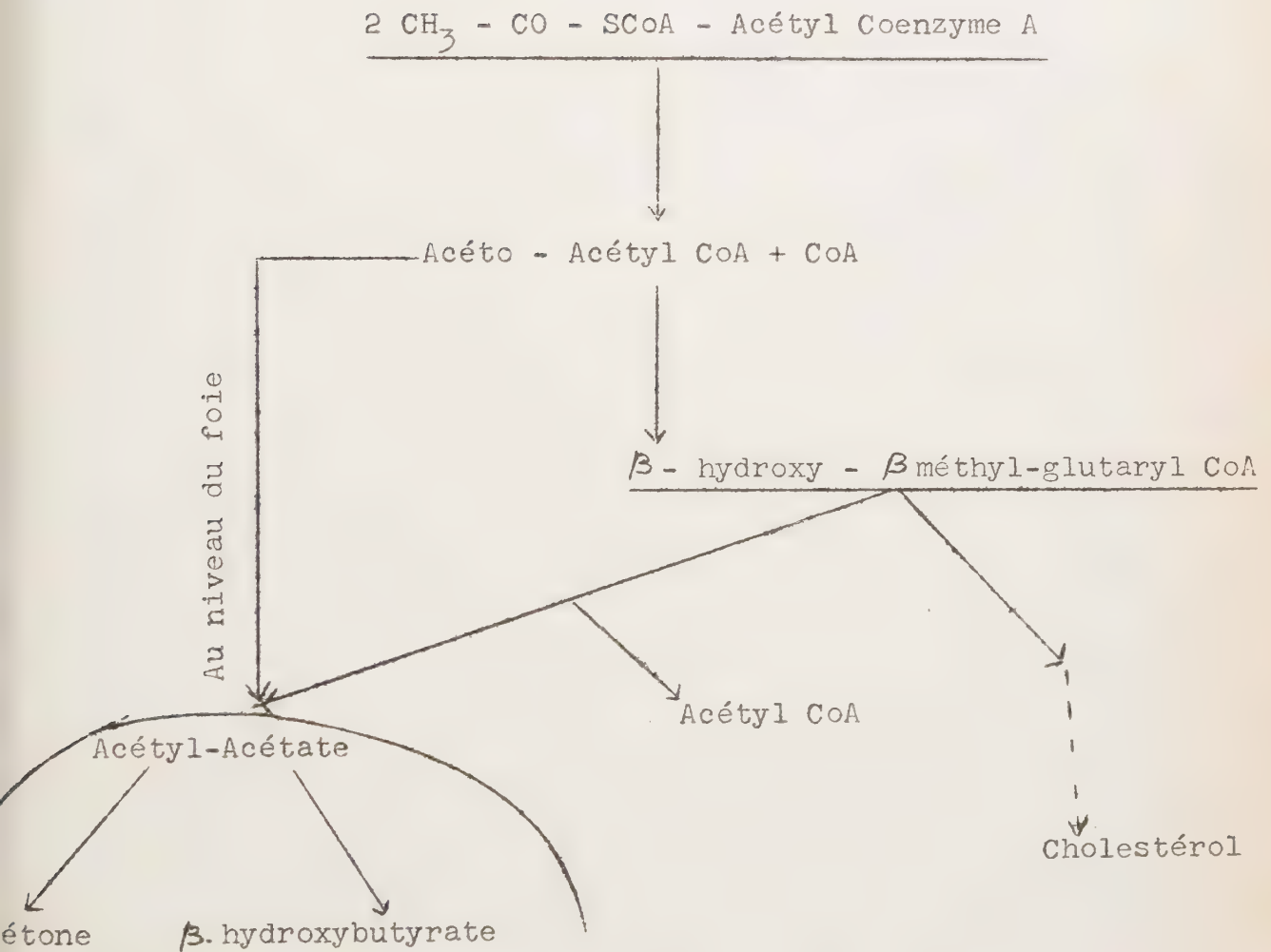




CETOGENESE ET CHOLESTEROGENESE

(d'après REYNIER)

SCHEMA 5





d'acide acétoacétique s'accroît or l'acide acéto-acétique est le précurseur des corps cétoniques.

L'acétyl coenzyme A peut se combiner à une autre molécule d'acétyl coenzyme A pour donner l'acéto-acétyl coenzyme A.

L'acéto-acétyl coenzyme A fixe une troisième molécule d'acétyl coenzyme A sur la fonction cétone et forme l'acide  $\beta$ -hydroxy-  $\beta$ -méthyl glutaryl coenzyme A qui peut être hydrolysé en acide acétyl acétique et acétyl coenzyme A.

L'acide acétyl acétique peut être décarboxylé en acétone; quant à l'acide bêta-hydroxy-butyrique, il se forme grâce à  $\text{DPNH}_2$  (diphosphonucléotide réduite) qui fixe 2 H sur l'acide acétyl acétique.

d) Il peut se fixer sur certaines molécules qui sont dites acétylées.

#### C/ Métabolisme des acides gras non saturés

Leur catabolisme passe par celui des acides gras saturés. En effet, si l'on administre un acide gras désaturé marqué, on retrouve dans l'organisme l'acide gras saturé correspondant. Il a donc été hydrogéné dans l'organisme.

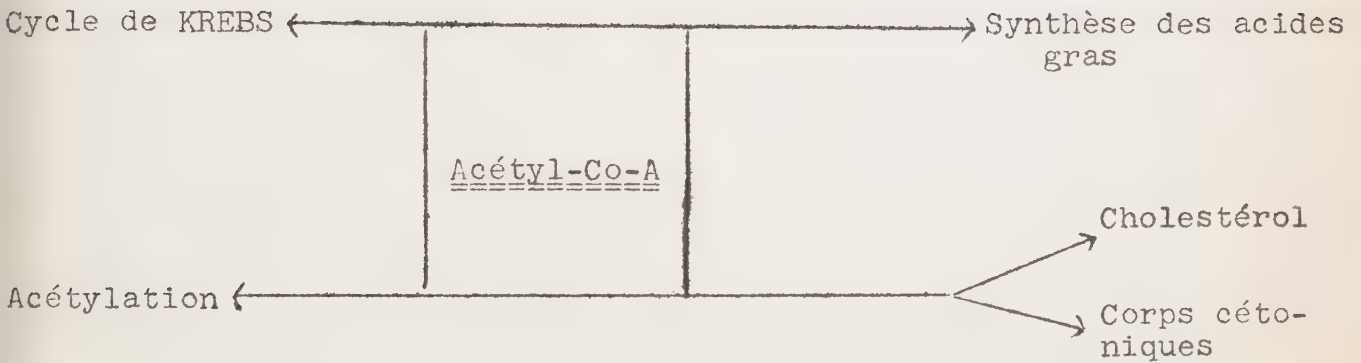
A cette dégradation, s'oppose la régénération des acides gras. Bien que l'on admette généralement que ces réactions soient réversibles, la biosynthèse n'est pas le phénomène inverse du catabolisme. Les enzymes en cause sont différentes ainsi que les co-facteurs.

Le  $\text{TPNH}_2$  est nécessaire et non le  $\text{DPNH}_2$ ; de plus, les réactions ont lieu dans les microsomes, alors que les réactions enzymatiques cataboliques s'effectuent dans les mitochondries.



DEVENIR DE L'ACÉTYL COENZYME A

Schéma 6





## D/ Contrôle du métabolisme lipidique

REYNIER, dans un récent rapport sur le métabolisme des lipides, étudie les facteurs de contrôle du métabolisme lipidique qu'il classe en quatre catégories :

### 1/ Les facteurs cellulaires

Le rôle de ces facteurs est mis en évidence par l'existence d'états pathologiques (diabète, stéatose), et l'étude des coupes et des extraits cellulaires faites par les biochimistes.

a) Il faut tout d'abord citer le rôle important de facteurs lipotropes tels la choline, méthionine, acide pangamique, l'inositol, l'hormone lipocaique. Le mécanisme de l'action lipotrope n'est pas encore déterminé, mais il ne semble pas séparable des autres facteurs cellulaires du métabolisme lipidique.

#### b) Les autres facteurs :

Nous avons vu précédemment que l'oxydation des acides gras se produit au niveau des mitochondries. Or ces dernières ne peuvent assurer ces réactions qu'en présence d'ATP -  $Mg^{++}$  -  $PO_4$  - coenzyme A (Lehninger), et également d'un autre facteur intermédiaire du cycle de Krebs dont la nature n'est pas définie exactement (REYNIER).

De même, il faut un certain métabolisme glucidique pour que la dégradation des acides gras puisse se produire. Enfin, la carnitine ou vitamine BT (Etienne) augmente l'oxydation des acides gras longs.

La synthèse des acides gras nécessite  $DPNH_2$  +  $TPNH_2$  (respectivement diphosphonucléotide et triphosphonucléotide) et le coenzyme A.

Le métabolisme glucidique joue donc un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides en ce qui concerne la lipogénèse car ils fournissent les formes réduites de diphosphonucléotide et triphosphonucléotide.



Rappel bref du métabolisme des glucides (schéma 7)

Le glucose  $C_6H_{12}O_6$ , après avoir été phosphorylé en glucose-6-phosphate, en présence d'hexokinase (réaction favorisée, nous le verrons ultérieurement, par l'insuline) peut suivre deux voies :

a/ Voie anaérobie, dite voie d'EMBDEN MEYERHOFF.

Cette voie aboutit par l'intermédiaire du fructose-1-6-diphosphate, à l'acide pyruvique.

Cette acide pyruvique, si aucun oxygène n'est fourni, se transforme en acide lactique. Par contre, l'apport d'oxygène oriente différemment le catabolisme de ce produit qui peut alors se combiner à l'acide oxaloacétique, en donnant l'acide citrique et une molécule de gaz carbonique ( $CO_2$ ). L'acide citrique débute ainsi une série de réactions dont le résultat est l'élimination de l'acide pyruvique et la régénération d'acide oxaloacétique.

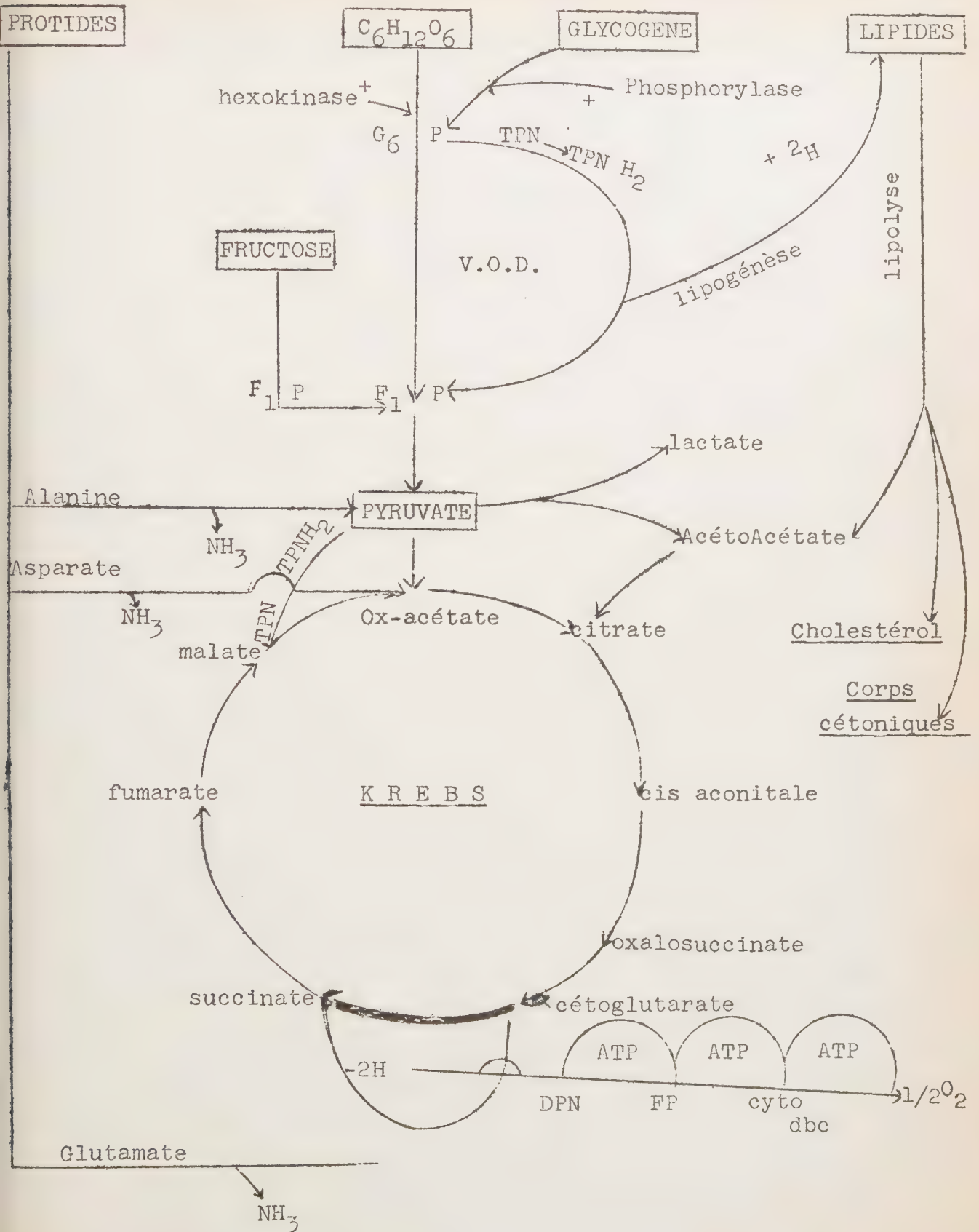
Pour chaque molécule de pyruvate, il y a transformation d'un  $TPNH_2$  (triphosphonucléotide réduit).

b/ Voie oxydative directe (V.O.D.) ou shunt de Horecher ou cycle des pentoses qui libère des molécules d'hydrogène sous forme de  $TPNH_2$  qui vont participer en particulier à la synthèse des acides gras. L'entrée dans ce cycle est favorisée par la pyridoxine ou vitamine  $B_6$ .

Il est à noter qu'il existe un équilibre entre ces 2 orientations métaboliques, la voie d'Embden Meyerhoff étant d'abord empruntée; une certaine quantité de  $TPNH_2$  va alors être oxydée et faire pencher la balance en faveur de la voie oxydative directe et ainsi de suite (LABORIT).



LES METABOLISMES LIPIDIQUE, GLUCIDIQUE et PROTIDIQUE - (Schéma 7)





La formation de TPN, au cours de l'oxydation de l'acide pyruvique, est favorisée par les promazines et l'adénochrome.

En dehors de la voie oxydative directe, le triphosphonucléotide sous sa forme réduite ( $\text{TPNH}_2$ ) peut être libéré par les passages

Malate ————— Pyruvate

glutamate ————— cétoglutarate

Iso-citrate ————— Oxalosuccinate

La quantité de  $\text{DPNH}_2$  et  $\text{TPNH}_2$  disponible dépend évidemment de l'activité de la glucose-6-phosphatase enzyme hydrolysant le glucose-6-phosphate et dont l'absence bloquerait les 2 voies principales du catabolisme glucidique.

#### Rapports entre les métabolismes glucidique et lipidique

Nous venons de voir les principaux rapports existant entre ces 2 métabolismes et la transformation possible de sucres en graisses. Réciproquement, des études récentes et l'emploi d'isotopes ont permis de faire la preuve de la synthèse du glucose à partir d'acide gras. La synthèse des glucides, à partir de lipides, peut se faire en remontant la chaîne des réactions à partir de l'acide pyruvique.

Lors d'un important catabolisme lipidique, il y aura formation, au niveau de la cellule hépatique, d'une grande quantité d'acéto-acétate. Pour être catabolisé, cet acéto-acétate doit être activé par le coenzyme A et peut alors se combiner à l'oxaloacétate pour donner l'isocitrate et entrer ainsi dans le cycle de Krebs. Mais pour que ces réactions puissent se produire, il faut que le cycle de Krebs soit alimenté et que les enzymes nécessaires à ce cycle



soient en état de fonctionner. Si l'une ou l'autre de ces conditions ne se trouve pas réalisée, il y a accumulation d'acéto-acétate et apparition de corps cétoniques.

## 2/ Facteurs hormonaux

L'influence des hormones sur le métabolisme lipidique a fait l'objet de revues récentes (Langdon 1960 - Boyd-Diner 1958). Les hormones jouant un rôle prépondérant sont l'insuline, l'adrénaline, les hormones hypophysaires.

### a) L'insuline

- favorise l'action de l'hexokinase qui, nous l'avons vue, conditionne la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate.
- aurait une action favorisante sur l'incorporation et la synthèse des acides gras en augmentant la dégradation des glucides par voie oxydative directe.

Nous voyons donc que l'adjonction de l'insuline favorisera la lipogénèse et diminuera la cétogénèse, en présence d'une quantité suffisante de substrats glucidiques, chez un sujet recevant des lipides en grande quantité.

### b) L'adrénaline

Augmente le taux des acides gras libres du sérum, diminue la lipogénèse, augmente l'oxydation des graisses en particulier au niveau du foie. Son action exacte sur le métabolisme des acides gras est encore mal définie.

### c) Hormones hypophysaires

1) ante-hypophysaires : ACTH, STH, TSH. respectivement (corticotroline, hormone somatotrope, thyroïdostimuline).



soient en état de fonctionner. Si l'une ou l'autre de ces conditions ne se trouve pas réalisée, il y a accumulation d'acéto-acétate et apparition de corps cétoniques.

## 2/ Facteurs hormonaux

L'influence des hormones sur le métabolisme lipidique a fait l'objet de revues récentes (Langdon 1960 - Boyd-Diner 1958). Les hormones jouant un rôle prépondérant sont l'insuline, l'adrénaline, les hormones hypophysaires.

### a) L'insuline

- favorise l'action de l'hexokinase qui, nous l'avons vue, conditionne la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate.
- aurait une action favorisante sur l'incorporation et la synthèse des acides gras en augmentant la dégradation des glucides par voie oxydative directe.

Nous voyons donc que l'adjonction de l'insuline favorisera la lipogénèse et diminuera la cétogénèse, en présence d'une quantité suffisante de substrats glucidiques, chez un sujet recevant des lipides en grande quantité.

### b) L'adrénaline

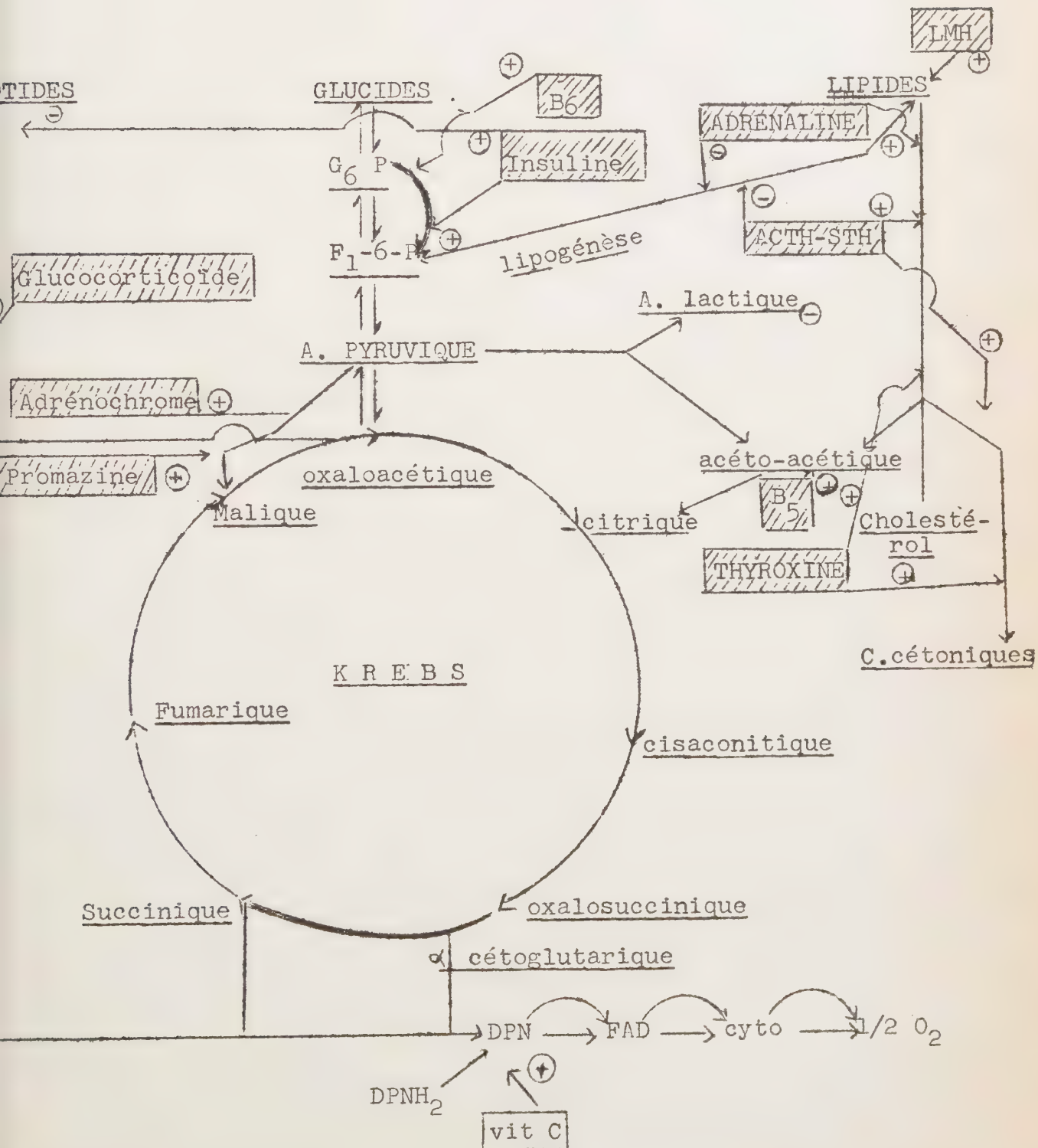
Augmente le taux des acides gras libres du sérum, diminue la lipogénèse, augmente l'oxydation des graisses en particulier au niveau du foie. Son action exacte sur le métabolisme des acides gras est encore mal définie.

### c) Hormones hypophysaires

1) ante-hypophysaires : ACTH, STH, TSH. respectivement (corticotrope, hormone somatotrope, thyrotrope).



# FACTEURS INFLUENCANT LE METABOLISME LIPIDIQUE





Elles augmentent la cétose par accroissement de la lipolyse. Elles ont en outre une action inhibitrice sur la synthèse des acides gras (WELT - WILHELM 1960).

2) Post -hypophysaire L.M.H.

L'hormone de mobilisation des graisses, découverte par SEIFTER et BAEDER en 1956, a pour propriété de mobiliser les graisses en réserve, d'accroître le "turn over" des lipides.

d) Hormones thyroïdiennes

Augmentent la mobilisation des graisses, la cétogénèse, les oxydations périphériques, sans modifier la lipogénèse.

e) Hormones corticostéroïdes

Glucocorticoïdes favorisent la néoglycogénèse aux dépens des protides.

De l'étude du métabolisme des lipides et des facteurs influençant les réactions, il nous est possible de tirer certaines conclusions quant à l'emploi des lipides intraveineux et leurs associations possibles avec d'autres produits.

Nous avons vu que les lipides sont énergogènes à condition que le cycle de Krebs soit alimenté et qu'il n'existe pas de gêne pour le transport des ions  $H^+$ .

Si le diphosphonucléotide est bloqué, si la voie métabolique du glucose-6-phosphate n'est pas alimentée, les lipides vont donner



soit du cholestérol, soit, plus immédiatement, des corps cétoniques éliminés par voie respiratoire ou urinaire. Deux résultats que nous devons à juste titre éviter autant que faire se peut. Pour atteindre ce but, il faudra alimenter le cycle de Krebs et orienter les métabolismes.

- L'utilisation du glucose en association avec l'insuline favorisera l'accumulation de glucose-6-phosphate.

- L'emploi du fructose alimentera plus directement la voie Embden-Meyerhoff (HUGUENARD).

- L'orientation des métabolismes pourra être favorisée par la pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) qui, nous l'avons vu, influence favorablement l'entrée du glucose-6-phosphate dans la voie oxydative directe. Cette voie oxydative directe libère deux hydrogènes qui vont participer à la lipidogénèse.

- ATP et magnésium, ce dernier facilitant le passage d'ADP en ATP, seront toujours utiles, du moins théoriquement.

- Les promazines et l'adrénochrome qui permettent l'oxydation de  $\text{TPNH}_2$  en TPN, ce dernier nécessaire à l'orientation vers la voie oxydative directe.

Au contraire, la vitamine C favorise l'oxydation du  $\text{DPNH}_2$  en DPN, libérant ce transporteur et "amorçant" ainsi le cycle de Krebs.

Enfin le rôle du sorbitol est difficile à prévoir. Cet hexalcool doit de toutes façons d'abord être deshydrogéné (la réaction nécessite une deshydrogénase d'origine hépatique. L'insuffisance hépatique a peu de chance d'utiliser le sorbitol), puis il donnera soit du sorbose (voie oxydative directe), soit du fructose (voie Embden-Meyerhoff), soit les deux.



En résumé :

1/ doivent théoriquement orienter vers la V.O.D. (donc vers la lipogénèse :

le glucose, l'insuline, la B<sub>6</sub>, les promazines, l'adrénochrome, l'ATP, Mg<sup>++</sup>, le sorbitol

2/ doivent théoriquement orienter vers la voie E.M.K. (donc vers la lipolyse avec diffusion d'énergie)

le glucose-insuline, plus directement le fructose, la B<sub>5</sub>, la vitamine C, l'ATP, Mg<sup>++</sup>, le sorbitol.

3/ De toutes façons, il y aura intérêt à susciter la libération du "facteur clarifiant" par l'héparine et les héparinoïdes.



2° PARTIE - ESSAIS CLINIQUES

---



## I - INTRODUCTION

Nous avons utilisé au cours de nos essais le "Lipiphysan" qui est une émulsion stérile et apyrogène d'huile dans l'eau préparée par homogénéisation, sous haute pression et destinée à l'usage intra-veineux.

Ce produit contient :

10 % d'huile de graines de coton très purifiée ayant une teneur d'environ 90 % d'acides gras essentiels.

5 % de sorbitol qui assure l'isotonie de la solution et représente une source supplémentaire de calories.

l'émulsionnant est une lécithine stabilisée par hydrogénation complète.

La grandeur des particules de graisse varie entre 0,4 et 1 micron ce qui évite la production d'embolie graisseuse.

Ce produit représente 1240 calories au litre et peut être conservé ant vingt sept mois à l'abri du gel et de la chaleur. Il est présenté en flacons de 100, 250, 500 millilitres. Ce liquide ne doit être en principe perfusé qu'à des sujets présentant des fonctions hépatiques normales

- à une vitesse progressivement croissante sans toutefois dépasser cinquante gouttes à la minute,
- aucun produit ne doit être ajouté à l'émulsion et la quantité injectée ne doit pas être supérieure à 1000 millilitres par 24 heures.



Nos essais ont été réalisés chez 56 sujets et menés en quatre temps différents :

a) Au cours de la première série d'essais, nous avons perfusé des malades jeunes, en bon état général, pour la plupart des femmes qui allaient subir une intervention gynécologique et étaient anesthésiées, et nous avons étudié la tolérance du produit, ainsi que les principaux retentissements sur l'organisme.

b) La constatation, au cours des essais précédents d'une baisse de la réserve alcaline, ainsi que l'apparition dans les urines de corps cétoniques, nous a conduit à étudier chez une deuxième série de malades l'effet de l'agression chirurgicale et des différentes sortes d'anesthésies actuellement couramment utilisées sur la réserve alcaline et la cétonurie.

c) Nous avons ensuite augmenté progressivement les quantités injectées à chaque malade et avons étudié leur tolérance vis à vis de cette surcharge ainsi que l'utilisation des lipides injectés.

d) Enfin, en un dernier temps, il nous a semblé utile d'étudier certaines associations et de quelle manière il était possible, en fournissant des substrats et en tentant d'orienter les métabolismes, de réduire l'importance de la céto-génèse. Nous avons donc été amenés à perfuser en même temps que le lipide du lévulose, de la pyridoxine, du glucose hypertonique avec insuline, ATP, un sympathomimétique, ect...



## II - ESSAIS PRELIMINAIRES - ETUDE DE LA TOLERANCE IMMEDIATE

Nous avons pratiqué les premières perfusions de Lipiphylan chez des femmes jeunes (âgées de vingt à quarante ans), en bon état général dans l'ensemble, qui allaient pour la plupart subir une intervention gynécologique non compliquée (hystérectomie dans le plus grand nombre de cas).

### Conditions techniques :

Ces essais se sont déroulés en salle d'opération, à proximité d'une source d'oxygène, et d'un matériel de réanimation sous surveillance médicale continue.

Pendant toute la durée de la perfusion, les malades ont été soumis à des contrôles répétés, en particulier, pouls, tension artérielle, respiration, électrocardiogramme, et toutes réactions particulières.

Un bilan complet a été dressé chez chacune de ces malades. Tant sanguin :

- lipides totaux, lipidogramme
- étude de la turbidité du sérum
- réserve alcaline, glycémie, protides
- $\Delta$  cryoscopique
- bilan électrolytique complet
- taux de prothrombine, thrombo-élastogramme  
qu'urinaire.:
- sucre, urée, acétone, et acide diacétique.



Ces précautions s'imposaient par le fait qu'il s'agissait de la première administration, chez l'homme, de cette forme de Lipiphy-san, première émulsion fabriquée en France.

### Résultats :

La tolérance immédiate est très bonne dans l'ensemble.

Le risque immédiat le plus important, signalé par tous les auteurs, est sans doute celui d'embolie réalisant un tableau clinique complexe, associant :

- dyspnée, cyanose
- douleurs lombaires, tremblements, céphalées
- nausées, vomissements
- hypotension, voire même collapsus, troubles de la vue
- bouffées de chaleur, hyperthermie.

Malgré une vitesse d'injection, supérieure à celle préconisée puisque nous avons atteint une vitesse moyenne de 70 gouttes minute, alors que le rythme maximal recommandé est de 50 gouttes, malgré donc un rythme de perfusion rapide, nous n'avons jamais constaté de tels troubles chez nos malades.

Dans deux cas, la perfusion a été accidentellement très accélérée au début, 100 millilitres étant notamment passés en quatre minutes :

- l'une des malades, âgée de 55 ans, n'a accusé qu'une sensation de brûlure, de chaleur gastrique
- l'autre, plus jeune, a présenté un vomissement bilieux (seul accident de ce genre constaté au cours de l'ensemble de notre expérimentation).



Par contre, la bradycardie est fréquente; survenant une fois sur six environ, elle apparaît quelques minutes après le début de la perfusion et se maintient pendant toute la durée de celle-ci, sans toutefois s'étendre au delà. Elle est généralement associée à une hypertension, dont les délais d'apparition et la durée sont identiques, et qui en intensité peut atteindre 20 % du chiffre tensionnel mitral.

Ces deux manifestations ne s'accompagnent d'aucune modification électrocardiopathique, en dehors de celles concernant la fréquence cardiaque.

Nous avons constaté en outre chez un nombre assez réduit de malades, une certaine tendance à la somnolence. L'une des malades, en particulier, âgée de 75 ans, présenta cette tendance à l'occasion de chacune des six perfusions qu'elle reçut.

La bouffée de chaleur est exceptionnelle, constatée chez une seule de nos malades; par contre, l'hyperthermie discrète semble être la règle, traduisant sans doute les effets métaboliques du produit.

En ce qui concerne les bilans sanguin et urinaire, notre première série d'essais nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

1/ Les perfusions de Lipiphysan, en dehors de toute anesthésie générale, ne provoquent ni l'apparition de corps cétoniques dans les urines, ni chute de la réserve alcaline, sauf cependant dans deux cas où la réserve alcaline a légèrement baissé (de 60 à 50 volumes dans l'un, de 50 à 40 dans l'autre).

2/ Par contre, la perfusion de 50 grammes de lipides, sous anesthésie générale, provoque toujours une chute de la réserve alcaline



supérieure à 10 % et l'apparition de corps cétoniques dans les urines. Ceci nous a donc conduit, au cours d'une deuxième série d'expériences, à étudier les variations de la réserve alcaline, et du taux des corps cétoniques urinaires, en fonction du type d'anesthésie.

(Cette partie de notre travail a fait l'objet d'une note au XIIème Congrès National d'Anesthésiologie, Montpellier, Juillet 1962, avec P. HUGUENARD et J. SEEBACHER).



### III - ETUDE DE L'EFFET CETOGENE DE QUELQUES ANESTHESIQUES USUELS APPRECIE PAR UN TEST DE SURCHARGE LIPIDIQUE

Ayant constaté la présence de corps cétoniques dans les urines des malades ayant reçu une perfusion de Lipiphysans sous anesthésie, alors que ces corps n'étaient jamais retrouvés chez les sujets ayant été traités par ce même produit en dehors de toute agression chirurgicale, nous avons essayé d'apprécier l'effet cétogène de quelques anesthésiques courants, grâce à ce test de surcharge lipidique.

#### A/ Conditions techniques

Nous avons réalisé ces essais sur 17 malades, hommes et femmes, dont l'âge oscille entre 20 et 60 ans, ayant tous la même prémédication : Phénergan 50 milligrammes, Dolosal 100 milligrammes intra musculaire , une heure avant l'intervention.

Chacun des malades a reçu, pendant la période opératoire, un flacon de 500 millilitres de Lipiphysan..

Les anesthésies pratiquées se répartissent ainsi :

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| - Penthiobarbital + curare       | 4 |
| - Detrovel - Rachianesthésie     | 3 |
| - Detrovel seul                  | 1 |
| - Viadril                        | 2 |
| - Diparcol - Dolosal             | 1 |
| - Régionale                      | 2 |
| - Gamma OH Flaxedil              | 2 |
| - Hemineurine, Taractan, Palfium | 2 |
| - Fluothane                      | 1 |



Soit au total dix sept anesthésies, de neuf types différents. Avant chaque expérience, il a été prélevé à chacun des malades un échantillon d'urine et de sang. Au cours des cinq jours suivant l'intervention, des prélèvements identiques furent pratiqués. Dans chacun des échantillons urinaires, l'acétone, l'acide diacétique, ont été systématiquement dosés, accessoirement le sucre et l'albumine.

Dans le sang, la tolérance étant parfaite, seule la réserve alcaline fut étudiée.



B/ Compte rendu des observations

| CAS        | AGE | INTERVENTION                     | ANESTHESIE                                  | OBSERVATION                              | ACETONE-Ac. DIACET. |   |   |   |   | RESERVE<br>ALCALINE         |
|------------|-----|----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---|---|---|---|-----------------------------|
|            |     |                                  |                                             |                                          | Pré                 | 1 | 2 | 3 | 4 |                             |
| 1-Mme D.   | 25  | Appendicite<br>+ Kyste<br>ovaire | Penthiobar-<br>bital<br>Flaxedil            |                                          | 0                   | + | + | 0 | - | inchan-<br>gée              |
| 2-Mme D.   | 35  | Hystérec-<br>tomie               | Penthiobar-<br>bital<br>Flaxedil            |                                          | 0                   | + | + | + | 0 | inchan-<br>gée              |
| 3-Mme C.   | 42  | Hystérec-<br>tomie               | Penthiobar-<br>bital<br>Flaxedil            | anxieuse<br>agitée                       | 0                   | + | 0 | 0 | 0 | inchan-<br>gée              |
| 4-Mme L.   | 40  | Hystérecto-<br>mie               | Penthiobar-<br>bital<br>Flaxedil            |                                          | 0                   | + | + | 0 | 0 | inchan-<br>gée              |
| 5-M. M.    | 48  | Hernie                           | Viadril                                     |                                          | 0                   | + | 0 | 0 | - | inchangée                   |
| 6-M. B.    | 43  | Méniscéc-<br>tomie               | Viadril                                     | Pulmonaire<br>chronique                  | 0                   | 0 | 0 | - | - | inchan-<br>gée              |
| 7-Mme G.   | 50  | Ponction<br>sternale             | Detrovel                                    |                                          | 0                   | 0 | 0 | - | - | inchan-<br>gée              |
| 8-Mme C.   | 40  | Hyste du<br>ligament<br>large    | Fluothane                                   |                                          | 0                   | + | + | 0 | - | abaissée<br>à J + 1         |
| 9 -Mme P.  | 23  | Avortement<br>tubaire            | γ OH -<br>Flaxedil                          |                                          | 0                   | + | + | + | 0 | inchan-<br>gée              |
| 10 -Mme R. | 21  | Kyste de<br>l'ovaire             | γ OH -<br>Flaxedil                          |                                          | 0                   | + | 0 | 0 | - | légère-<br>ment<br>abaissée |
| 11-Mme M.  | 40  | Hystérec-<br>tomie               | Hémineu-<br>rine Ta-<br>ractan Pal-<br>fium | Enorme<br>fibrome                        | 0                   | + | 0 | - | - | légère-<br>ment<br>abaissée |
| 12-M. A.   | 35  | Gastrec-<br>tomie                | Hémineurine<br>Taractan<br>Palfium          |                                          | 0                   | + | + | 0 | - | abaissée<br>49vol.          |
| 13-M. P.   | 30  | cloisons                         | Diparcol<br>Dolosal                         |                                          | 0                   | 0 | 0 | - | - | inchan-<br>gée              |
| 14-Mme B.  | 54  | Hernie +<br>Périnée              | Detrovel<br>Rachianes-<br>thésie            | obèse hyper-<br>tendue co-<br>ronarienne | 0                   | 0 | 0 | - | - | inchan-<br>gée              |
| 15-M. D.   | 59  | Réintervention<br>pour Babcock   | Detrovel Ra-<br>chianesthésie               |                                          | 0                   | + | + | + | 0 | inchan-<br>gée              |
| 16-M. G.   | 60  | Dupuytren                        | Block plexus<br>brachial                    |                                          | 0                   | 0 | 0 | - | - | inchangée                   |
| 17-M. D.   | 37  | Suture de ten-<br>don + greffe   | An loco.<br>régional                        | Anesthésie<br>parfois insuf.             | 0                   | + | 0 | - | - | inchangée                   |



### C/ Interprétation des observations

La lecture des observations révèle que les effets cétogènes provoqués sont :

a) toujours très nets : avec le penthiobarbital, qu'il soit ou non associé au curare. Acétonurie constante persistant chez une de nos malades 3 jours, atteignant 0,90 g/litre, avec une réserve alcaline inchangée.

b) nets avec :

- le fluothane : acétonurie pendant deux jours et s'accompagnant d'une baisse notable de la réserve alcaline

- le ~~X~~ O.H. : acétonurie pendant trois jours chez l'une de nos malades, avec baisse de la réserve alcaline chez l'autre

c) assez nets avec le Taraetan, Palfium, Hémineurine

Présence de corps cétoniques dans les urines, pendant les deux jours ayant suivi l'intervention, s'accompagnant d'une chute de la réserve alcaline, mais il faut noter que ce type d'anesthésie est préférentiellement utilisé pour les interventions longues et difficiles, donc plus choquantes.

d) presques nuls : avec la rachianesthésie, pratiquée sous Detrovel, acétonurie retrouvée chez un seul de nos malades.

e) nuls : avec le Diparcol, associé à une anesthésie locale.

### D/ Mécanisme de cette cétose

Plusieurs mécanismes peuvent être invoqués pour expliquer cette cétose per anesthésique.

Comme nous l'avons vu, l'injection de lipides donne lieu à la forma



tion de corps cétoniques lorsqu'il existe une grave perturbation métabolique (les diabétologues accordent pour cela une grande signification à la cétonurie) (blocage ou sous alimentation du cycle de Krebs rendant impossible l'utilisation énergétique des lipides) ou, au moins, un important déficit en substrats glucidiques.

Le jeûne pré-opératoire favorise certainement la cétose chez nos sujets, mais il ne fournit pas une explication suffisante, puisque cette cétose n'apparaît pas avec certaines anesthésies, pratiquées également chez des sujets à jeun.

Les effets hormonaux (adrénaline, ACTH, thyroxine, corticostéroïdes) du stress chirurgical, pour la même raison, ne fournissent pas non plus une explication suffisante. Toutefois, il faut noter que les anesthésies les moins cétogènes sont aussi les plus "protectrices". Les étonnants effets cétogènes du gamma OH s'expliquera peut être ainsi : ce produit n'est absolument pas protecteur (ni adrénoverseur, ni adrénolytique, ni même sympatholytique). Il laisserait subsister les effets phosphorylase + de l'adrénaline, aboutissant rapidement à un épuisement des réserves glycogéniques (déjà raréfiées par le jeûne), donc à un défaut de glucose-6-phosphate, de sorte que ni lipogénèse, ni énergogénèse lipidiques ne sont possibles.

Pour expliquer les effets cétogènes du Fluothane, on pourrait invoquer une insuffisance hépatique fonctionnelle fruste, avec blocage de l'appareillage enzymatique, nécessaire à la lipogénèse ou au fonctionnement du cycle de Krebs.

Quant au penthiobarbital, le plus régulièrement cétogène, ses effets dépresseurs du Krebs et de la chaîne des transporteurs (au niveau du DPN ?) sont connus depuis QUASTEL et donnent une explication satisfaisante.



Quoi qu'il en soit, les effets céto-gènes des anesthésiques, révélés par une surcharge lipidique, nous paraissent avoir une grande signification.

E/ Application: pratique de cette expérimentation

La classification obtenue, grâce à ce test de surcharge lipidique, permet de guider l'anesthésiste dans son choix, lorsqu'il s'agit de sujet présentant un dysmétabolisme, en particulier diabétique, insuffisant hépatique, etc...



#### IV - ESSAI DE SURCHARGE LIPIDIQUE - ETUDE DE LA TOLERANCE A PLUS LONGUE ECHEANCE ET DE L'UTILISATION -

##### Conditions techniques :

Au cours de cette troisième série d'essais, nos malades ont reçu entre 3 et 11 flacons de lipiphysan de 500 millilitres chacun, à raison d'un flacon par 24 heures.

Dans l'ensemble, il s'agissait de malades dénutris, présentant pour la plupart des néoplasmes digestifs.

Le problème de la tolérance lointaine des solutions lipidiques est dominé par le risque de surcharge lipidique ("over leading syndrom") mais nous savons que ce syndrome n'apparaît, selon les données classiques, qu'après la perfusion de 1000 grammes de lipides, ce qui représente une vingtaine de flacons de 500 millilitres de lipiphysan à 10 %. Or, nous n'avons jamais atteint ce chiffre (le maximum administré ayant été 11 flacons) qui nous paraît être inutile, voire même nuisible.

Le premier signe de cette surcharge lipidique serait la clarification lente du sérum, après perfusion, l'hyperlipémie précédant l'infiltration graisseuse du système réticulo-endothélial. Nous n'avons jamais, au cours de cette série d'expériences, observé cette lactescence, à plus forte raison, nous n'avons jamais observé les autres signes de surcharge qui se groupent en :

##### 1/ Signes cliniques

Anorexie, malaise, torpeur, nausées, vomissements, céphalées, douleurs gastriques précoces, puis hépatosplénomégalie avec ictère.



## 2/ Signes biologiques :

augmentation des lipides totaux, des lipoprotéines, du cholestérol total , des  $\alpha_2$  et  $\alpha_1$  globulines, des gamma-globulines avec baisse de la sérine, rétention accrue de la brome sulfoné phtaléine, anémie, thrombocytopénie, raccourcissement du temps de quick.

## 3/ Signes histologiques :

présence de pigments lipoïdiques dans le système réticulo-endothélial et en particulier dans les cellules de Küpffer.

## Enumération des observations

(Service d'Anesthésie Réanimation du Centre Chirurgical de l'Ouest)

### Observation n° 1

Mr P... 71 ans.

- sténose du pylore par néoplasie

malade dénutri, scléreux pulmonaire, athéromateux, hypertendu (surcharge gauche à l'électrocardiogramme) (Dr J.M. MELON).

- ce malade a reçu 3 flacons de 500ml de lipiphysan avec chaque jour comme complément :

glucosé 10 % - 1000 ml - avec : Insuline

ATP

Vitamine  $B_1$  -  $B_6$  - C

KCl -  $CaCl_2$

- les perfusions furent parfaitement tolérées; seule fut notée une légère élévation tensionnelle à l'occasion de chacune des injections lipidiques.

- une gastroentérostomie (Dr J. ARTUS) fut pratiquée le lendemain de la dernière perfusion. Les suites opératoires furent tout à fait normales.



|                          | AVANT  | APRES  |                            |
|--------------------------|--------|--------|----------------------------|
| Alpha lipoprotéines      | 33     | 25     | S<br>A<br>N<br>G           |
| Béta lipoprotéines       | 59     | 65     |                            |
| Trainée                  | 8      | 10     |                            |
| Rapport                  | 2      | 3      |                            |
| Cholestérol total        | 1,84   | 1,97   |                            |
| Protides totaux          | 65,80  | 69,10  |                            |
| Sérine                   | 35,10  | 36     |                            |
| Rapport sérine/globuline | 1,1    | 1      |                            |
| Urée                     | 0,45   | 0,40   |                            |
| Réserve alcaline         | 50     | 48,5   |                            |
| S.G.P.T.                 | 4 U    | 4 U    |                            |
| T E G                    | 19     | 137    |                            |
| Globulines               | 30-70  | 33-10  |                            |
| Urée                     | 15     | 12 : 5 | U<br>R<br>I<br>N<br>E<br>S |
| Albumine                 | TRACES | 0,05   |                            |
| Sucre                    | NEANT  | NEANT  |                            |
| Acétone Ac. diacétique   | NEANT  | NEANT  |                            |

Excellente tolérance immédiate et lointaine.

Bonne utilisation des lipides injectés.

### Observation n° 2

Mlle P... 44 ans.

Cancer du colon droit + cirrhose.

A reçu au total 4 flacons de lipiphsan en 4 jours.

Complément administré quotidiennement : vitamine B<sub>12</sub>



Aucune aggravation de l'insuffisance hépatique ne fut notée au cours de notre expérimentation - Pas d'accentuation de l'anémie non plus.

Enfin la baisse de l'urée urinaire avec un taux constant de l'urée sanguine en impose même pour une faible épargne protidique chez cette malade

|                  | <u>AVANT</u> | <u>APRES</u> |                       |
|------------------|--------------|--------------|-----------------------|
| Hématocrite      | 24           | 25           | S<br>A<br>N<br>G      |
| Sérine           |              | 28           |                       |
| Globulines       |              | 29           |                       |
| Urée             | 0,30         | 0,30         |                       |
| Lipides          | 3,50         | 4,50         |                       |
| Cholestérol      |              | 1            |                       |
| Réserve alcaline | 55           | 60           |                       |
| Prothrombine     | 65 %         | 80 %         |                       |
| Na               | 147          | 132          |                       |
| K                | 5,6          | 5,4          |                       |
| Cl               | 99,5         | 91,5         | U<br>R<br>I<br>N<br>E |
| Hémoglobine      | 58 %         | 55 %         |                       |
| Urée urinaire    | 11           | 5            |                       |
| Acétone          | NEANT        | NEANT        |                       |
| Acide diacétique | NEANT        | NEANT        |                       |

### Observation n° 3

Mr D... 59 ans

Récidive de cancer du rectum.



A reçu quatre flacons de 500 millilitres d'Eb<sub>25</sub> avant l'intervention.

Tolérance locale et générale parfaite .

Réserve alcaline augmentée - pas d'augmentation des bêta-lipoprotéines - urée et kaliémie inchangées.

#### Observation n° 4

Mr B., 60 ans.

Cancer du colon gauche.

A reçu avant l'intervention cinq flacons de Lipiphysan, à raison de 1 flacon de 500 millilitres par 24 heures, avec comme complément 0,50 g d'acide pantothénique intra-musculaire pro die.

Bonne tolérance locale et générale.

Bonne utilisation - épargne protidique probable.

|                  | AVANT  | APRES |                            |
|------------------|--------|-------|----------------------------|
| Protides         | 14 Meq | 13,8  | S<br>A<br>N<br>G           |
| Urée             | 0,80   | 0,50  |                            |
| Réserve alcaline | 50     | 50    |                            |
| Sodium           | 135    | 146   |                            |
| Potassium        | 5,7    | 5,5   |                            |
| Chlore           | 100    | 98    |                            |
| Prothrombine     | 75 %   | 65 %  |                            |
| Cholestérol      |        | 1,20  |                            |
| B S P 15'        | 10 %   | 44 %  |                            |
| Urée urinaire    | 12     | 13    |                            |
| Sodium urinaire  | 9,75   | 31    | U<br>R<br>I<br>N<br>E<br>S |
| K                | 35     | 36    |                            |
| Cl               | 22     | 51    |                            |
| Acétone          | NEANT  | NEANT |                            |
| Acide diacétique | NEANT  | NEANT |                            |



Observation n° 5

Mr M... 60 ans.

Cachexie, fistule pyostercorale par récidence de cancer du colon droit.

A reçu huit flacons d'Eb<sub>25</sub> avec pour complément 3 comprimés d'Aspartat par 24 heures.

Aucun signe de surcharge lipidique - tolérance parfaite, pas de trouble de la coagulation, pas de signe d'atteinte hépatique, acé-  
tone nulle, réserve alcaline pratiquement inchangée.

|                     | AVANT     | APRES     |                            |
|---------------------|-----------|-----------|----------------------------|
| Protides            | 69        | 65,5      | S<br>A<br>N<br>G           |
| Hématies            | 8.700.000 | 3.050.000 |                            |
| Alpha lipoprotéines | 25 %      | 25 %      |                            |
| Béta lipoprotéines  | 67 %      | 67 %      |                            |
|                     | 8 %       | 8 %       |                            |
| Cholestérol         | 1,94      | 1,94      |                            |
| Lipides totaux      | 9         | 9,40      |                            |
| Hématocrite         | 37 %      |           |                            |
| T E G               | 188       | 180       |                            |
| Réserve alcaline    | 46        | 44        |                            |
| Chlore              | 96        | 99        |                            |
| Sodium              | 142       | 150       |                            |
| Potassium           | 5,2       | 4,7       |                            |
| Urée                | 0,50      | 0,50      |                            |
| Glycémie            |           | 0,93      |                            |
| Urée                | 18        | 20        | U<br>R<br>I<br>N<br>E<br>S |
| Albumine            | 0         | 0,35      |                            |
| Acide diacétique    | NEANT     | NEANT     |                            |
| Acétone             |           |           |                            |



Observation n° 6

Mr R... 36 ans.

Drainage biliaire pour pancréatite scléreuse.

2 flacons de Lipiphysan avec en complément glucose, lévulose, ATP, insuline et électrolytes en perfusion.

La tolérance locale et générale a été parfaite.

Epargne protidique potable, l'urée urinaire est passée de 15,4 G/litre à 11,8, avec une urée sanguine légèrement abaissée : 0,50 à 0,35.

Observation n° 7

Mme T... 75 ans.

Cachexie, carcinose péritonéale inopérable.

Essais en 2 temps : 1 flacon d'abord, puis cinq flacons en cinq jours consécutifs.

La tolérance locale et générale fut excellente au cours des six perfusions. On ne trouva jamais de corps cétoniques dans les urines. Seules furent notées une légère tendance à la somnolence et une montée tensionnelle.

Observation n° 8

Mme D... 65 ans.

Cachectique - fracture du trochanter et du col huméral.

A reçu 5 flacons de 500 millilitres d'Eb<sub>25</sub> en cinq jours, sans autre apport que l'alimentation par voie digestive.

Tolérance bonne - Utilisation excellente très probablement.



|                   | AVANT | APRES    |             |
|-------------------|-------|----------|-------------|
| S G P T           | 50    | 45       | S           |
| Réserve alcaline  | 50    | 53       | A           |
| Cholestérol       | 2,10  | 1,40     | N           |
| Béta lipoprotéine |       | DIMINUES | G           |
| Acétone           | NEANT | NEANT    | URI-<br>NES |

# Observation n° 9

Mme B... 70 ans.

Cancer digestif - cachexie.

Perfusion de 5 flacons de lipiphysan, au cours des quatre jours ayant précédé l'intervention.

Comme apport nutritionnel supplémentaire avec 20 mg d'héparine pro die en complément.

Pas d'autre apport.



|                  | AVANT | APRES |                            |
|------------------|-------|-------|----------------------------|
| Sérine           | 42    |       | S<br>A<br>N<br>G           |
| Hématocrite      | 39    | 48    |                            |
| globuline        | 28    |       |                            |
| Urée             | 0,40  | 0,55  |                            |
| Réserve alcaline | 60    | 50    |                            |
| Sodium           | 153   | 148   |                            |
| Potassium        | 5,8   | 5,1   |                            |
| Chlore           | 98    | 87    |                            |
| Glycémie         | 1,15  | 1     |                            |
| Prothrombine     | 85    | 75    |                            |
| Cholestérol      | 2,80  |       |                            |
| Diurèse          | 900   | 1600  | U<br>R<br>I<br>N<br>E<br>S |
| Urée             | 13    | 4,7   |                            |
| Na               | 148   | 88    |                            |
| K                | 57    | 22    |                            |
| Cl               | 125   | 66    |                            |
| Acétone          | NEANT | NEANT |                            |
| POIDS            | 55    | 56    |                            |

Perfusion bien tolérée, bien utilisée - acétonurie nulle - prise de poids importante que ne peut expliquer une rétention d'eau la diurèse étant passée de 900 à 1600 millilitres.



Observation n° 10

Mme B... 80 ans.

Préparation à l'intervention - Alimentation orale stable - Perfusion de dix flacons 1/2 de lipiphysan à 10 %.

Tolérance locale et générale parfaite.

|                  | AVANT     | APRES     |             |
|------------------|-----------|-----------|-------------|
| Hématocrite      | 37        | 33        |             |
| Protides         | 15,6      | 14,4      |             |
| Urée             | 0,60      | 0,80      |             |
| Réserve alcaline | 50        | 40        |             |
| Na               | 148       | 135       |             |
| K                | 5,5       | 5,3       |             |
| Cl               | 97        | 98        |             |
| Glycémie         | 1         | 1         |             |
| Hématies         | 3.800.000 | 3.650.000 |             |
| Leucocytes       | 13.800    | 15.000    |             |
| Hématocrite      | 75 %      | 75 %      |             |
| Prothrombine     | 75 %      | 45 %      |             |
| Cholesterol      | 2         | 1,70      |             |
| Lipides          | 5         | 5,50      |             |
| Urée             |           | 14,25     | URI-<br>NES |

Commentaire :

Protéinogramme inchangé - Lipidogramme : augmentation des bêta-lipoprotéines avec une trainée post-béta (Dr A. FERLY) - Assez bonne utilisation de l'E<sub>b</sub><sub>25</sub> - Pas d'acétonurie - Pas d'hypercholestérolémie - Epargne protidique non retrouvée - Hyponatrémie et baisse de la réserve alcaline.



## Interprétation

A/ L'étude des observations précitées permet de tirer les conclusions suivantes quant à la tolérance des malades vis à vis de cette surcharge lipidique :

- Au point de vue clinique : nous n'avons jamais observé de syndrome de surcharge.

- Au point de vue biologique : nous avons pratiqué chez chacun des malades soumis à ces essais les examens biologiques classiquement cités comme pouvant être perturbés. Or, nous n'avons pratiquement jamais trouvé de résultats anormaux. En effet :

- Les lipides totaux n'ont jamais augmenté de plus d'un gramme encore s'agissait-il dans un cas d'une malade présentant à la fois une cirrhose et un cancer colique, dont la lipémie était au départ anormalement basse (de 3 g 50 à 4 g 50), dans l'autre cas, d'une femme grasse qui présentait sans nul doute un dysmétabolisme lipidique

- Les béta lipoprotéines ne sont pas modifiées.

- Le cholestérol est le plus souvent inchangé, parfois même abaissé.

- Lorsque la protidémie est modifiée, c'est généralement dans le sens de l'augmentation, sauf dans un cas, celui de Mr B... (cas n° 4), porteur d'un cancer du colon gauche, chez qui les protides totaux passèrent de 14 à 13,8 meq, ce qui d'une part est négligeable, et d'autre part peut être en rapport avec un anabolisme protidique favorable puisque dans le même temps l'urée sanguine baissa de 0,80 g à 0,50 g.



. La rétention de Brome Sulfure Phtaléine reste la même. Le test de Kunkel au phénol n'est pas modifié et le taux de Quick varie soit dans un sens, soit dans l'autre, mais jamais de façon importante et significative.

. Signalons enfin que ni la kaliémie, ni la chlorémie ne sont changées alors que la natrémie est légèrement augmentée.

B/ Quant à la bonne utilisation du lipiphysan, par l'organisme, en dehors de toute anesthésie, elle nous semble prouvée par notre série d'essais, car :

- l'état général des malades a, dans tous les cas, été amélioré et la cicatrisation a, dans l'ensemble, été accélérée en dehors, bien entendu, de toute complication venant fausser les résultats, tel est le cas d'un de nos malades porteur d'un cancer de l'oesophage qui développa, au cours des essais, une fistule bronchique et un abcès du poumon.

- La température s'élève de quelques dixièmes de degrés.

- L'épargne protidique est la règle :

. Monsieur P... 71 ans - cas n° 1 - urée sanguine inchangée, 0,45 à 0,40 avec baisse de l'urée urinaire de 15 à 12,5.

. Monsieur B... 60 ans - cas n° 4 - urée sanguine passant de 0,80 à 0,50 avec une urée urinaire inchangée (L2-13).

. Mademoiselle P... 44 ans - cas n° 3 - urée sanguine 0,30 inchangée, urée urinaire fortement diminuée 11 à 5.

Or cette dernière, la malade était une cirrhotique qui avait donc des chances de mal utiliser les lipides.



. Monsieur R... 36 ans - cas n° 6 - baisse de l'urée sanguine 0,50 à 0,35 et urinaire 15,4 à 11,8. Or ce malade présentait une pancréatite scléreuse vérifiée par biopsie.

. Enfin Mme B... 70 ans - cas n° 9 - qui après avoir reçu 5 flacons de lipiphysan, vit son poids augmenté de . un kilogramme . en six jours, ce qui est assez important, tandis que son urée urinaire passait de 13 à 4,7, sans que l'on puisse incriminer une rétention aqueuse puisque la diurèse passait de 900 à 1600 millilitres.

En conclusion, l'utilisation du lipiphysan par l'organisme semble être tout à fait satisfaisante. Quant à la tolérance, elle est excellente, tant au point de vue général que local. Nous n'avons en effet jamais noté d'irritation veineuse et l'injection accidentelle para-veineuse n'a donné qu'un léger érythème passager.



## V - ETUDE DES ASSOCIATIONS

Après avoir étudié la tolérance locale et générale à plus ou moins longue échéance, au cours et en dehors de toute anesthésie, il nous a semblé utile en dernier lieu d'essayer quelques associations afin de savoir de quelle manière et dans quelle mesure il nous était possible :

- d'une part, d'améliorer l'utilisation du Lipiphysan
- d'autre part, de réduire l'effet cétogène des anesthésiques et en particulier, de l'association penthiobarbital curare.

en tentant d'orienter les métabolismes par adjonction de "matériel énergétique", de facteurs vitaminiques, enzymatiques, etc...

Dans 21 cas, le Lipiphysan a été associé à différents produits, en particulier à d'autres éléments nutritionnels :

a/ Dix fois sans aucun médicament sédatif, analgésique ou narcotique :

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| - Glucides, Insuline, Vitamine, ATP | 5 cas |
| - Héparine                          | 2 cas |
| - Insuline + Aspartates             | 1 cas |
| - Acide pantothénique               | 1 cas |
| - Vitamine B <sub>12</sub>          | 1 cas |

b/ Onze fois, le Lipiphysan a été perfusé avant ou pendant une anesthésie générale (penthiobarbital + curare).



Nous avons alors recherché quels facteurs pouvaient limiter les effets cetogènes de cette anesthésie, en utilisant :

- Glucose 30 % (250 ml) + Insuline 20 U                      4 cas
- Glucose 10 % (1000 ml) + Insuline 20 U                      1 cas
- Insuline seule                                                              1 cas
- Lévulose A M P - B<sub>6</sub>                                                              4 cas

Une observation a guidé nos recherches : celle de Mme P... 42 ans (cas n° 5) chez laquelle fut pratiquée une hystérectomie difficile, suivie de choc hémorragique. En effet, cette malade est la première qui, après avoir reçu du Lipiphysan sous penthiobarbital, n'ait pas présenté d'autourémie, ni de baisse notable de la réserve alcaline dans les suites opératoires.

On comprend l'intérêt qui nous a poussé à rechercher la cause exacte de ce bon résultat.

En plus des barbituriques et de l'émulsion lipidique, l'observation de Madame P comportait :

- apport de lévulose - B<sub>6</sub> - A M P
- un choc avec constriction artériolaire et veineuse
- injection d'une promazine pour lever le vasospasme (acepromazine 0,004)

Nos essais ultérieurs ont donc porté sur :

- l'apport lévulose - B<sub>6</sub> - A M P
- association d'une promazine
- administration d'une drogue sympathomimétique - EFFORTIL - ayant pour but de reproduire grossièrement les effets adrénérgiques du choc.



- COMPTE RENDU DES OBSERVATIONS EN COURS D'ANESTHESIE

| CAS | AGE | INTERVENTION                        | EB <sub>25</sub> | COMPLEMENTS                                                      | ACETONURIE              | RESERVE<br>ALCALINE | ANESTHESIE                    |
|-----|-----|-------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------|
| 1   | 26  | Ovariectomie                        | 500 ml           | Lévulose-B <sub>6</sub> -AMP                                     | 0                       | 65 → 46             | Pento - 0,90<br>Flax. - 0,08  |
| 2   | 42  | Hystérectomie<br>difficile          | 500 ml           | Lévulose-B <sub>6</sub> -AMP                                     | 0                       | —                   | Pento - 1g.<br>Flax - 0,12    |
| 3   | 35  | Saïpingectomie                      | 500 ml           | Lévulose-B <sub>6</sub> -AMP                                     | 0,10<br>pendant 2 jours | 60,8 → 53           | Pento - 0,80<br>Flax - 0,10   |
| 4   | 33  | Résection vari-<br>ces volumineuses | 500 ml           | Effortil -<br>0,01 x 2                                           | 0                       | 65 → 53             | Pento - 0,75<br>Flax - 0,08   |
| 5   | 42  | Ovariectomie                        | 500 ml           | Lévulose-B <sub>6</sub> -AMP<br>Plegicil-0,002<br>Dolosal - 0,01 | 0                       | peu modifiée        | Pento - 0,60<br>Flax - 0,06   |
| 6   | 29  | Appendicite                         | 500 ml           | 10 unités -<br>Insuline                                          | 0,40 → 0,10 → 0         | —                   | Pento - 0,60<br>Brévi - 0,125 |
| 7   | 40  | Hystérectomie                       | 500 ml           | Sérum glucosé<br>30 % - 20 uni-<br>tés insuline                  | → 0,10                  | ↘ 34,6              | Pento - 0,80<br>Flax - 0,08   |
| 8   | 36  | Hystérectomie                       | 500 ml           | Sérum glucosé<br>10 % - + 20 uni-<br>tés insuline                | → 0,20                  | peu modifiée        | Pento - 0,75<br>Flax. - 0,12  |
| 9   | —   | Eviscération                        | 50 ml            | 250 cc glucosé<br>20 U. insuline                                 | 0,10                    | —                   | Detrovel<br>Rachi.            |
| 10  | 46  | Hystérectomie                       | 500 ml           | 250 cc glucosé<br>30% + 20 U. I.                                 | 0,70 → 0,40             | peu modifiée        | Pento - 0,80<br>Flax - 0,08   |



## Mécanisme d'action des différents facteurs

Nous avons vu en étudiant le métabolisme des lipides comment agissent ces différents facteurs. Rappelons cependant que :

a/ L'insuline favorise l'action de l'hexokinase, induit l'entrée des glucides dans la voie oxydative directe et par là même oriente le métabolisme des lipides vers la lipidogénèse.

b/ L'adrénochrome, la promazine induit l'oxydation du TPNH en TPN qui permet à son tour l'oxydation des glucides dans le shunt de Horecher

c/ La pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) de même favorise l'entrée de glucides dans la voie oxydative directe.

d/ ATP est l'inducteur de la réaction initiale d'oxydation des acides gras et de l'augmentation de production d'acide oxaloacétique nécessaire pour faire entrer l'acétyl coenzyme A dans le cycle tricarboxylique.

e/ L'hérarine - Son introduction dans l'organisme favorise la production de clearing factor, facteur de clarification du plasma lipémique, d'épuration des graisses du sang.

Elle est préconisée comme accélérateur du transport des graisses injectées mais aussi comme un préventif des réactions colloïdales.

Pour que ces différents éléments puissent agir, il faut que le cycle tricarboxylique soit alimenté, d'où l'association de solutions de glucides, glucose hypertonique, ou lenulose, ce dernier produit ayant l'avantage de pouvoir être utilisé directement par l'organisme sans insuline. Sa combustion serait plus rapide que celle du glucose. Les pertes urinaires moins importantes et les thrombophlébites plus rares à concentration équivalente.



## Résultats

Il est théoriquement possible, d'une part, de favoriser la dispersion du lipide injecté en provoquant l'apparition du clearing factor, d'autre part, d'orienter l'utilisation métabolique des lipides injectés par l'apport de substrats glucidiques d'hormones, d'enzymes et de vitamines. De nombreux facteurs ont été proposés. Parmi ceux-ci, les plus utiles nous semblent être :

- l'héparine, 0,02 à 0,05, par voie veineuse, en une ou deux injections, avant ou après l'injection dans la tubulure.

- l'acide pantothénique (vitamine B<sub>5</sub>) à 0,50 gramme, par voie veineuse, en une ou deux injections dans la tubulure, ou par voie intra-musculaire.

- Les aspartates de potassium et de magnésium, à la dose de 1 à 6 grammes, par voie intra-veineuse, dans la perfusion glucidique.

- le substrat glucidique, le plus efficace (en particulier, pour diminuer l'acétonurie) est le lenulose, légèrement hypertonique complété par l'AMP (0,10 l) et de la pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) 0,05

- enfin, on pourra améliorer l'utilisation lipidique par l'association d'une promazine, à dose faible.

Toutefois, il devrait être théoriquement possible (voir notre chapitre "facteurs influençant le métabolisme des lipides") d'orienter l'utilisation des lipides injectés.

- soit vers la lipidogénèse (emploi des émulsions en perfusions "au long cours" chez les sujets dénutris)



- soit vers la production d'énergie immédiatement utilisable (emploi des émulsions en période post-opératoire par exemple).

Mais cet aspect de l'étude des perfusions lipidiques n'en est encore qu'au stade de suggestion. Des travaux sont en cours (P. HUGUENARD) qui feront l'objet de publications ultérieures.



CONCLUSION



Au cours de notre étude théorique, nous avons vu le rôle important que pouvait jouer un apport lipidique dans une alimentations parentérale qu'elle soit exclusive ou complémentaire d'une alimentation entérale insuffisante, pendant les périodes pré et post-opératoires.

- Rôle énergétique avant tout, les lipides injectables pouvant fournir à l'organisme sous un volume réduit un plus grand nombre de calories.

- Mais aussi et surtout, effet d'épargne azotée, rôle particulièrement important au cours de la période de catabolisme post-opératoire prédominant.

Le déficit azoté peut être notablement réduit et l'équilibre parfois même atteint par un apport calorique supplémentaire d'origine lipidique.

L'étude biochimique du métabolisme lipidique nous a ensuite permis de détacher un certain nombre de facteurs permettant d'améliorer ce métabolisme, d'éviter la formation de corps cétoniques et d'augmenter la lipidogénèse. Ces éléments sont d'origine variable (nutritionnelle = glucides), hormonale (insuline - adrénaline - ACTH), vitaminique (thiamine - pyridoxine - ac. pantothénique), enzymatique (ATP - AMP).

Notre expérimentation clinique, menée à la lumière de ces bases théoriques, a porté sur l'étude d'une émulsion nouvelle d'huile de coton à 10 % (EB<sub>25</sub>- Lipiphysan) avec lécithine dans une solution de Sorbitol à 5 % et s'est attachée à étudier :

a/ Le tolérance immédiate de EB<sub>25</sub> qui s'est avérée très satisfaisante, puisque nous n'avons jamais constaté l'apparition du clas-



sique syndrome colloïdal décrit par les différents auteurs et caractérisé par l'association des signes pulmonaires (cyanose, dyspnée), cardiovasculaires (hypotension, collapsus), digestifs (nausées, vomissements). Tout au plus, avons-nous noté l'existence d'une bradycardie accompagnée d'hypertension, d'une élévation thermique, et chez une seule de nos malades, d'un certain degré de somnolence. En ce qui concerne les bilans sanguins et urinaires, notre première série d'essais nous a amené à faire les constatations suivantes :

La perfusion de  $EB_{25}$  en dehors de toute anesthésie générale ne provoque dans l'ensemble ni l'apparition de corps cétoniques dans les urines, ni de baisse de la réserve alcaline, alors que l'injection de 50 grammes de  $EB_{25}$  sous anesthésie générale entraîne toujours l'apparition de corps cétoniques dans les urines et une chute de la réserve alcaline. Ces résultats nous ont suggéré l'étude de l'effet cétogène des anesthésiques généraux les plus couramment utilisés et nous ont permis d'établir une classification des anesthésiques grâce à ce test de surcharge lipidique, classification pouvant guider le choix d'un anesthésique chez les sujets présentant un dysmétabolisme.

Quant à la tolérance à longue échéance et la bonne utilisation de l' $EB_{25}$ , en dehors de toute anesthésie générale, elle semble bien prouvée par nos essais, car :

- l'état général des malades a été amélioré, la cicatrisation a paru accélérée, la température centrale a augmenté de quelques dixièmes de degré, et surtout l'épargne protidique a été en règle dans l'ensemble de nos malades.

Cette bonne utilisation peut être améliorée par l'adjonction de facteurs permettant d'orienter le métabolisme lipidique et en particulier levulose,  $B_6$ , AMP.



En conclusion :

L'utilisation de l'émulsion EB<sub>25</sub>, lorsqu'elle est donnée dans des conditions correctes, (en ce qui concerne en particulier la technique et la vitesse de perfusion) semble satisfaisante et sa tolérance générale immédiate et lointaine est parfaite lorsque sont respectées les contre-indications classiques.

-----



- 63 bis -

Vu, le Président de Thèse :

Professeur BAUMANN

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le recteur de l'Académie de Paris :

ROCHE



- B I B L I O G R A P H I E -



- ABBOT (We) - KRIEGER (h) - HOLDEN (wd) - BRADSHAW (j) - LEVEY (s) - 1957  
Effect of intraveinously administered fat on body weight and nitrogen balance in surgical patients.  
( métabolism clinical and expérimental )
- BOULANGER (p) - POLONVSKY (j) - TAYEAU (f) - MANDEL (p) - et BISERTE (g) -  
Biochimie médicale
- DELIGNE (p) - 1962  
alimentation artificielle par voie parentérale  
" les lipides " - rapport au douzième congrès anesthésiologie.
- GEYER (r.p) - CHIPMAN (j) et STARE (f.j) 1949.  
oxydation in vivo of émulsified radio active tri-  
laurin administered intraveinously  
( J. Biol. Chem)
- GORDON (h.) - LEVINE (S.z) 1935  
Respiratory métabolism in infancy and in childhood,  
effects of intraveinous infusions of fat on the  
énergie exchange of infants.
- JOUANY (J.m.) et WEBER (b) 1959  
Alimentation artificielle parentérale.
- LABORIT (h) 1958  
Bases physiologiques et principes généraux de réa-  
nimation
- LABORIT (h) 1955  
Réactions organiques à l'aggressions et choc
- LABORIT (h) - 1961  
Physiologie humaine cellulaire et organique
- LABORIT (h) - BRUE (f) - JOUANY (J.m) GERARD (j) et WEBER (b)  
Mécanisme d'orientation des voies métaboliques en  
fonction de l'environnement.
- LERNER (s.r) - CHAIKOFF (i.l) - ENTENMANN (c) - DAUBEN (w.g.)  
1949  
oxidation of parenterarry administred C.14 lobeled  
tripalmitin émulsions.



- LERNER (s.r) - CHAIKOFF ( i.l.) - ENTENMANN (c) - DAUBEN (w.g.)  
1949  
Fate of C.14 labeled palmitic acide administered  
intraveinously as a tripalmitin émulsion.
- MASORO - FELTS (i.m.) 1958  
Role of carbohydrate métabolism in promoting  
fatty oxidation
- MICHEL (a) -  
Les lipides intraveineux dans la nutrition
- MUELLER (j.f.) et VITERI (f.e.) - 1960  
Clinical studies in patients receiving long term  
infusions of fat émulsion
- REYNIER (m.)  
Métabolisme des lipides  
( aggressologie N° 5 )
- SHAFIROFF (b.g.p.) - MULHOLLAND (j.h.) - ROTH (e) et BARON (h.c.)  
1949  
Oxygen consumption studies with intraveinuous in-  
fusions of the combined fat émulsion
- SCHOTT (e.) 1913  
Versuch einer vollständigen parenteralen ernährung
- SHAFIROFF (b.g.p.) 1951  
The administration of fat émulsions in man
- SHAFIROFF (b.g.p.) - MULHOLLAND (j.h.) - ROTH (e.) 1949 -  
Intraveinuous infusion of concentrared combined  
fat émulsion in human subjects.
- SHINGLETOL (w.w.) - ANCYAN (w.g.) SALEM (m.e.) et SANDERS (a.p.)  
1956  
Studies of intraveinuous fat émulsions
- SYMPOSIUM OF INTRAVEINOUS FAT EMULSIONS - 1957
- SCHUBERTH (o.) - WRETTLING (a) - MENG (h.c.) et DELIGNE  
Importance relative des protides et des lipides  
dans les conceptions actuelles de l'alimentation  
parentérale.
- TREMOLIERES (j.) 1961  
Alimentation entérale et parentérale des opérés
- VAN ITALLIE (t.b.) - MOORE (f.d.) - GEYER (r.b.) et STARE (f.j.)  
1954  
Will fat émulsions given intraveinously promote  
protein synthesis. Métabolism studies on normal  
subjects and surgical patients.





